

# IL POLICLINICO

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA ED IGIENE

FONDATO NEL 1893 DAI PROFESSORI

GUIDO BACCELLI

FRANCESCO DURANTE

---

## SEZIONE MEDICA

---

REDATTORE CAPO: PROF. CESARE FRUGONI Clinico Medico di Roma

---

Volume L - Anno 1943

---

---

### PREZZI D'ABBONAMENTO ANNUO AL « POLICLINICO » PER L'ANNO 1944

---

Singoli:		Italia	Cumulativi:		Italia
(1)	ALLA SOLA SEZIONE PRATICA (settimanale) . .	L. 130	(2)	ALLE DUE SEZIONI (pratica e medica) . . . . .	L. 200
(1-a)	ALLA SOLA SEZIONE MEDICA (mensile) . . . . .	L. 85	(3)	ALLE DUE SEZIONI (pratica e chirurgica) . . .	L. 200
(1-b)	ALLA SOLA SEZIONE CHIRURGICA (mensile) . . .	L. 85	(4)	ALLE TRE SEZIONI (prat., med. e chir.) . . . .	L. 260

Un numero separato della SEZIONE MEDICA o della CHIRURGICA L. 7; della PRATICA L. 5.

---

ROMA

Editore: LUIGI POZZI

N. 14 — Via Sistina — N. 14

—  
1943-XXI



# COLLABORATORI EFFETTIVI

## DELLA

### SEZIONE MEDICA

#### Volume L (1943)

- Amalfitano prof. Gabriele, della R. Clinica di Malattie tropicali e subtropicali della R. Università di Roma. Pag. 15.
- Babudieri prof. Brenno, dell'Istituto Superiore di Sanità di Roma. Pag. 271.
- Bernardini dott. Giulio, aiuto vol. nell'Istituto di Patologia chirurgica della R. Università di Cagliari. Pag. 310.
- Bianco dott. I., medico interno dell'Istituto di Clinica medica Generale e Terapia della R. Università di Roma. Pag. 47.
- Bortolotti dott. Raffaele, primario nell'Istituto «C. Forlanini», Clinica della Tuberculosi e delle malattie dell'apparato respiratorio in Roma. Pag. 376.
- Carere-Comes prof. O., assistente ordinario della Clinica medica della R. Università di Firenze. Pag. 225.
- Cesa dott. Ivano, assistente effettivo nella Clinica ostetrico-ginecologica della R. Università di Roma. Pag. 362.
- Landogna-Cassone prof. Francesco, direttore dell'Istituto d'Igiene e Scienza dell'ortogenesi dell'Accademia della Gioventù Italiana del Littorio in Roma. Pag. 73.
- Coppo prof. Mario, aiuto della Clinica medica generale della R. Università di Roma. Pag. 33 e 311.
- Del Dotto dott. Mario, della Clinica medica generale della R. Università di Firenze. Pag. 61.
- Formaggio dott. Tiziano, dell'Ospedale Maggiore della Carità di Novara. Pag. 173 e 218.
- Galeone dott. Angelo, assistente vol. dell'Istituto di Clinica medica generale e Terapia medica della R. Università di Torino. Pag. 125.
- Guarnaschelli-Raggio dott. A., della Clinica medica generale della R. Università di Roma. Pag. 1.
- Jucker dott. Silvio, dell'Istituto di Clinica medica generale e Terapia medica della R. Università di Milano. Pag. 105.
- Lelli prof. Giovanni, della Clinica medica generale della R. Università di Roma. Pag. 33.
- Lucherini prof. Tommaso, primario medico degli Ospedali Riuniti e aggregato clinico della R. Università di Roma. Pag. 161.
- Meccoli dott. Vittorio, dell'Istituto di Clinica medica e Istituto d'Idrologia medica dell'Università di Roma. Pag. 312.
- Pasargiklian M., dell'Istituto di Fisiologia e della Clinica chirurgica della R. Università di Milano. Pag. 281.
- Pellegrini dott. Mario, dell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Firenze. Pag. 61.
- Persichetti dott. Carlo, aiuto nell'Ospedale oftalmico provinciale di Roma. Pag. 362.
- Pino Saccà dott. Francesco, dell'Istituto di Clinica e Terapia medica generale della R. Università di Torino. Pag. 241.
- Pirolli dott. Mario, assistente vol. dell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 26.
- Podestà dott. Enrico, Istituto di Patologia medica e Metodologia clinica della R. Università di Genova. Pag. 353.
- Pulitanò dott. Eusebio, assistente vol. dell'Istituto di Clinica medica e Terapia medica della R. Università di Roma. Pag. 253.
- Rastelli dott. Mario, degli Ospedali Riuniti e della Clinica medica generale della R. Università di Roma. Pag. 140.
- Robotti dott. Tancredi, della Clinica medica generale della R. Università di Roma. Pag. 93.
- Rosselli dott. M., della Clinica medica della R. Università di Firenze. Pag. 225.
- Santori prof. Giacomo, assistente della Clinica dermosifilopatica della R. Università di Roma. Pag. 193.
- Silvestroni prof. E., assistente in Clinica medica e docente in Patologia generale della R. Università di Roma. Pag. 47.
- Tucci dott. Luigi, Istituto di Patologia medica e Metodologia clinica della R. Università di Genova. Pag. 353.



# Indice alfabetico delle memorie originali pubblicate nell'anno 1943 sulla

Sezione Medica del "POLICLINICO",

Volume L (1943)

## LAVORI ORIGINALI

- Anemie; vedere Beta-glicero-fosfatasi.
- Artropatia gravidica. Prof. T. Lucherini. Pagina 161.
- Beta-glicero-fosfatemia nelle anemie. (Comportamento della —). Dott. A. Guarnaschelli Raggio. Pag. 1.
- Colesterolemia; v. Gotta.
- Cancro; v. Resistenza osmotica delle emazie, Tumori.
- Cardiopatie congenite; v. Cianosi nelle —. Insufficienza cardiaca.
- Cianosi nelle cardiopatie congenite. (Contributo alla conoscenza della —). Dott. S. Jucker. Pag. 105.
- Cirrosi pigmentaria. (Un caso di —). Proff. Coppo Mario e Lelli Giovanni. Pag. 33.
- Coliti; v. Funzionalità epatica.
- Costituzione come principio dell'igiene e dell'orientamento individuale. (Il concetto moderno di —). Prof. Landogna Cassone Francesco. Pag. 73.
- Crescenza; v. Lipasi.
- Emazie; v. Cancro.
- Enuresi notturna e sifilide congenita. Prof. G. Santori. Pag. 193.
- Essudati e trasudati; v. Fenomeni tensioattivi in —.
- Estratti splenici e testicolari; v. Infezione tuberculare nella cavia.
- Fegato; v. Funzionalità epatica. Nefriti di guerra.
- Fenomeni tensioattivi in essudati e trasudati. (Nota preventiva). Prof. M. Coppo. Pagina 311.
- Funzionalità epatica nelle coliti. (Studio della —). Prof. Amalfitano Gabriele. Pag. 15.
- Gotta: colesterolemia ed uricoemia nella —. Dott. V. Meccoli. Pag. 317.
- Gozzo acuto. (Ricerche sull'istopatologia della tiroide nel —). Dott. Pino Saccà Francesco. Pag. 241.
- Gravidanza; v. Artropatia gravidica.
- Glaucomatosi. (Ricerche nelle sostanze estrogene urinarie nei). Dottori C. Persichetti e I. Cesa. Pag. 362.
- Igiene; v. Costituzione.
- Infezione tuberculare sperimentale nella cavia. (Influenza degli estratti testicolari e splenici sulla reazione del mesenchima all'—). Dott. T. Robotti. Pag. 93.
- Infezioni da leptospire in risaia. (Ricerche sierologiche sulla frequenza delle —). Prof. Brenno Babudieri. Pag. 271.
- Insufficienza cardiaca; v. Vitamina B<sub>1</sub> nell'—.
- Ipertensione: patogenesi; v. Trasfusioni di sangue.
- Leptospire; v. Infezioni da —.
- Leucemici; Quadri — e quadri neoplastici. (A proposito di un caso di linfossarcoma cervicale associato a leucemia mieloide). Dott. G. Bernardini. Pag. 330.
- Linfossarcoma; v. Leucemici: quadri —.
- Lipasi del siero (La) sulle varie età della crescita. Dottori E. Podestà e L. Tucci. Pagina 353.
- Lipidi acetone-insolubili del tessuto muscolare, splenico e testicolare. (Azione degenerativa sulle fibre muscolari dei —). Dott. M. Pirolli. Pag. 26.
- Mielosi leucemica cronica. (Su un caso di —) trattato con splenomegalia in stadio affatto iniziale. Dott. Angelo Galeone. Pag. 125.
- Nefriti di guerra con particolare riguardo ai protidi del sangue. (Funzionalità epatica nelle —). Dottori Mario Pellegrini e Mario Del Dotto. Pag. 61.
- Neoplasie; v. Leucemici: quadri —.
- Orientamento individuale; v. Costituzione.
- Ormoni; v. Sostanze estrogene.
- Ossigenoterapia. (Sull'—). M. Pasargiklian. Pag. 281.
- Protidi del sangue; v. Nefriti di guerra.
- Pleurite pneumotoracica e pressioni endopleuriche. Dott. R. Bertolotti. Pag. 376.



Reazione del mesenchima all'infezione tubercolare; v. Infezione tubercolare nella cavia.  
Resistenza osmotica delle emazie secondo il metodo di Simmel. (Studi della —). Primi risultati sulla determinazione dei valori normali e ricerche sulla possibilità di utilizzare l'esame della resistenza globulare per la diagnosi di cancro. Dott. E. Silvestroni e I. Bianco. Pag. 47.

Siero di sangue; v. Lipasi.

Sifilide congenita; v. Enuresi notturna e —.

Sostanze estrogene; v. Glaucomatosi.

Tifo addominale durante la vaccinoterapia endovenosa. (Studio ematochimico nel —). Dott. T. Formaggio. Pagg. 173 e 218.

Tiroide; v. Gozzo acuto.

Trasfusioni di sangue di datori ipertesi, sopportabilità e azione sulla pressione arteriosa. Considerazioni sulla patogenesi dell'ipertensione. Dott. E. Pulitano. Pag. 253.

Trasudati; v. Fenomeni tensio-attivi in essudati e —.

Tubercolinoreazione nelle malattie tubercolari e non tubercolari dell'adulto. (La —). O. Carere-Comes e M. Rosselli. Pag. 225.

Tubercolosi; v. Infezione tubercolare.

Tumori; v. Cancro, Neoplasie.

Uricoemia; v. Gotta.

Vaccinoterapia endovenosa del tifo; v. Tifo addominale.

Vitamina B<sub>1</sub> nell'insufficienza cardiaca. (Effetti della —). Dott. M. Rastelli. Pag. 140.



# "IL POLICLINICO,"

## SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

### PREZZI D'ABBONAMENTO ANNUO AL « POLICLINICO » PER L'ANNO 1943

Singoli:	Italia	Estero	Cumulativi:	Italia	Estero
(1) ALLA SOLA SEZIONE PRATICA (settimanale)	L. 100	L. 145	(2) ALLE DUE SEZIONI (pratica e medica) . . .	L. 155	L. 210
(1-a) ALLA SOLA SEZIONE MEDICA (mensile) . . .	L. 70	L. 80	(3) ALLE DUE SEZIONI (pratica e chirurgica)	L. 155	L. 210
(1-b) ALLA SOLA SEZIONE CHIRURGICA (mensile) .	L. 70	L. 80	(4) ALLE TRE SEZIONI (prat., med. e chir.) .	L. 200	L. 275
Un numero separato della SEZIONE MEDICA o della CHIRURGICA L. 7; della PRATICA L. 5.					

## SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI. — I. - G. SANTORI: *Enuresi notturna e sifilide congenita*. — II. - T. FORMAGGIO: *Studio ematochimico nel tipo addominale durante la vaccinoterapia endovenosa*.

## LAVORI ORIGINALI

### I.

CLINICA DERMOSIFILOPATICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA

Direttore: Prof. P. L. BOSELLINI

### Enuresi notturna e sifilide congenita.

#### Studio clinico e statistico.

Prof. GIACOMO SANTORI, assistente e libero docente.

La frequenza dell'enuresi notturna, specie nell'età infantile, e la grande disparità di vedute che regna tra i medici nei riguardi della sua etiopatogenesi, mi hanno spinto ad intraprendere una serie di ricerche (1) in questo campo, prendendo soprattutto in considerazione l'eventualità di una dipendenza più o meno diretta dell'enuresi dalla sifilide congenita, come da vari autori è stato anche recentemente riaffermato.

Credo utile premettere qualche breve cenno sul meccanismo fisiologico della minzione e sui « punti d'attacco » sui quali una causa patologica può agire per determinare il disturbo di cui ci stiamo occupando, rifacendomi al chiaro schema esposto da Baize nel suo lavoro sull'enuresi notturna, ed a quello di Fumi e Serra, pure sullo stesso argomento.

La funzione vescicale, come è noto, si esplica mediante l'azione coordinata ed antagonista di due sistemi di fibre muscolari lisce, costituenti nel loro insieme il muscolo detrusore e lo sfintere liscio o sfintere interno di

(1) Alle presenti ricerche ha collaborato il Dott. Lopez, che ne ha fatto oggetto della sua tesi di laurea, con il titolo: *Studio sui rapporti tra enuresi notturna e lues congenita*.



Henle, e di un sistema di fibre muscolari striate, rappresentato dallo sfintere esterno della vescica. Mentre i primi sono sotto la dipendenza del sistema nervoso vegetativo, attraverso i nervi pelvici (parasimpatici) che provocano la contrazione del detrusore, ed i nervi ipogastrici (simpatici) che regolano quella dello sfintere liscio, lo sfintere striato è sottoposto all'azione dei nervi pudendi interni, appartenenti al sistema nervoso cerebro-spinale.

Nel bambino fino all'età di circa due anni la minzione è dovuta esclusivamente ad un fatto riflesso, indipendente dalla volontà: lo stimolo sensitivo parte dalla mucosa vescicale in seguito alla distensione provocata dall'accumularsi dell'urina, viene raccolto dai centri vescico-spinali situati negli ultimi due segmenti lombari e nei primi quattro sacrali, e da questi ritrasmesso come stimolo motore al muscolo detrusore che si contrae, mentre contemporaneamente si rilascia lo sfintere vescicale. Ma verso i due anni di età — ed in alcuni casi, specie sotto l'influenza di un'adatta educazione, anche più presto — entrano in scena anche i centri nervosi corticali e subcorticali, e la minzione passa gradatamente sotto il controllo della volontà, assumendo il carattere dei riflessi così detti condizionati (Pawlow). La contrazione dello sfintere striato, ad opera degli impulsi provenienti appunto dai centri nervosi superiori, finisce per prodursi anche durante il sonno del bambino, che già all'età di tre anni non deve più avere minzioni involontarie nè diurne nè notturne: cessa perciò a quest'età l'enuresi fisiologica, per dar luogo a quella patologica.

Tenendo conto di quanto si è detto è chiaro che un'alterazione di un punto qualsiasi dell'arco riflesso che regola il meccanismo della minzione può essere causa di un disturbo della stessa — nel nostro caso di un'enuresi.

Debbono perciò essere prese successivamente in considerazione eventuali modificazioni, anatomiche o funzionali, della sezione periferica dell'arco, ed in primo luogo della mucosa vescicale, dalla quale possono partire stimolazioni abnormi per alterazioni inerenti sia alla mucosa stessa che al contenuto della vescica (in rapporto cioè alla quantità od alla qualità dell'urina che in essa si raccoglie — per es. variazioni del pH urinario). Anche stimoli patologici derivanti da altri tratti del sistema genito urinario, ed in genere da territori che con la vescica hanno in comune l'innervazione sensitiva, vanno considerati in questo primo gruppo di possibili cause dell'enuresi.

In un secondo gruppo rientrano invece le alterazioni, dirette od indirette, dei centri nervosi midollari e delle vie afferenti ed efferenti che ad essi si collegano; da considerare qui soprattutto quell'insieme di lesioni che caratterizzano la cosiddetta spina bifida, nelle sue diverse varietà cliniche ed anatomiche.

Infine la causa dell'enuresi può essere ricercata in turbe dei centri superiori corticali e subcorticali, che si associano frequentemente a modificazioni più o meno evidenti della sfera psichica, a disturbi del carattere e così via. Prima di procedere oltre è bene rammentare anche la distinzione tra enuresi falsa e vera, fissando i caratteri fondamentali di quest'ultima, che può essere definita come una minzione normale e completa, involontaria ed incosciente, come si ha per lo più durante il sonno. Non possiamo perciò considerare come una vera enuresi l'emissione di urina, avvertita dal soggetto,



che si verifica talora per pigrizia in bambini che preferiscono bagnare il letto piuttosto che alzarsi per urinare, specialmente quando lo stimolo della minzione sia imperioso e frequente, come avviene p. es. in seguito a stati flogistici della mucosa vescicale o quando coesista una poliuria, come nel caso di un diabete mellito od insipido. Come facilmente si comprende esistono tutti i gradi di passaggio tra la vera enuresi, come dianzi definita, e l'enuresi apparente, dovuta unicamente a cattiva volontà; spesso lo stimolo della minzione sarà avvertito soltanto lievemente, altre volte l'intensità dello stimolo sarà tale che, pur permettendo al bambino di non bagnare il letto se avrà a portata di mano un recipiente dove urinare, non si potrà evitare invece l'enuresi qualora manchi tale possibilità — il che, insieme con altri fattori, può spiegare la frequenza indubbiamente maggiore dell'enuresi in collegi ed ospedali od in altri ambienti con un numero elevato di ricoverati e con un'assistenza discontinua od insufficiente.

Ciò posto, prendiamo brevemente in considerazione i vari fattori più spesso ritenuti causa di un'enuresi notturna, e le diverse teorie emesse dagli AA. che si sono maggiormente occupati di questo argomento.

Tra le alterazioni periferiche, capaci di turbare il normale svolgersi del meccanismo della minzione e di provocare o favorire così l'insorgere dell'enuresi, sono state catalogate alcune malformazioni degli organi genitourinari e soprattutto la fimosi, la ristrettezza congenita del meato uretrale, l'ipospadia, l'esistenza di aderenze clitoridee, l'ipertrofia congenita del collo vescicale e la presenza di polipi del collo stesso o dell'uretere ecc. (Liège, Marion, Boppe, Marcel, Thomas, Pestalozza ecc.). Si è pure data importanza ad un particolare stato di ipereccitabilità, talvolta ereditaria, della mucosa vescicale (Mac Campbell) o di minus valenza della vescica, secondo il concetto di Adler.

Accanto a queste, che potremmo considerare come delle cause locali, tendenti a provocare per via riflessa una minzione involontaria, sono state incolpate, specie da AA. meno recenti, anche delle « spine irritative » situate in regioni distanti dell'organismo, quali quelle della faccia e del cavo nasofaringeo: così le vegetazioni adenoidi, l'ipertrofia tonsillare, le deviazioni del setto nasale, le malformazioni massillo-dentarie e palatine ecc. (Grossmann-Fisker ed altri).

Possiamo infine far rientrare nelle alterazioni periferiche le variazioni del pH urinario, alle quali recentemente si è data molta importanza e che presentano molteplici ragioni di interesse, sia dal punto di vista teorico — in quanto espressione di un disturbo generale nell'equilibrio acido-basico dell'organismo, che avrebbe la sua ripercussione sul riflesso della minzione attraverso una stimolazione abnorme della mucosa vescicale — e sia dal punto di vista pratico, poichè permetterebbero in molti casi, mediante un'adatta terapia, di guarire od almeno di migliorare l'enuresi notturna. Tra gli altri hanno sottolineato l'importanza del grado di acidità dell'urina Tixier e Bize, i quali concludono che negli enuretici si può avere tanto iper- che ipoacidità, ma che quest'ultima è più frequente e si trova in una percentuale superiore che non in soggetti normali. Dello stesso parere è Baize, che rammenta come la medicazione classica dell'enuresi sia l'acido fosforico, già con-



sigliato da Zuber e da altri AA., ed ottimo acidificante delle urine; con tale medicamento, somministrato sotto forma della cosiddetta soluzione di Joulie (1), l'A. ha ottenuto infatti 18 guarigioni e 20 miglioramenti su 62 soggetti trattati. Anche Lièvre si sofferma a lungo sul comportamento del pH urinario nei bambini con enuresi notturna e dalla sua statistica di 75 casi, ai quali fanno riscontro 69 soggetti presi come controllo, risulta che di fronte al 28 % di enuretici con acidità normale (pH tra 5,8 e 6,2) stanno il 13,3 % di pazienti con iper- ed il 58,7 % di pazienti con ipoacidità, mentre nei controlli le cifre sono rispettivamente del 42 %, 6 % e 52 %. L'A. ne conclude che « negli enuretici si trova una percentuale di reazioni urinarie anomale più elevata che nei soggetti normali, con una tendenza un po' più frequente all'alcalinità. Questa non determina sempre l'enuresi, ma... la sua correzione basta spesso ad eliminare le minzioni notturne ».

Ho già accennato all'importanza spesso attribuita alle malformazioni rachidee quali causa di compromissione del normale funzionamento dei centri midollari della minzione. Che la cosa possa avvenire in singoli casi, e specialmente in quelli nei quali alle alterazioni ossee si accompagnano evidenti lesioni nervose (forme mielodisplasiche della spina bifida) è fuori di discussione; dove però i pareri sono discordi è sul significato da attribuirsi alla dimostrazione in un enuretico di una spina bifida occulta o di qualche altra anomalia della colonna vertebrale nei suoi segmenti lombosacrali, senza contemporanee lesioni midollari grossolane, e sulla frequenza di tali malformazioni negli enuretici in confronto di individui presi come controllo.

Tra gli AA. che più hanno sostenuta l'importanza della spina bifida, sono da rammentare in primo luogo Léri e Delbet i quali, dopo il brillante successo ottenuto con l'intervento chirurgico in un enuretico ventitreenne in cui la radiografia aveva rivelata la presenza di una rachischisi, operarono 24 soggetti con enuresi notturna, resecando una briglia fibrosa trasversale presentata da tutti i pazienti e che, comprimendo il cul di sacco durale sarebbe stata, secondo gli AA., la causa dell'enuresi stessa; venti dei casi operati presentavano inoltre una spina bifida radiologicamente accertata. Ad un anno dall'intervento dieci pazienti erano completamente guariti, uno assai migliorato e gli altri pressochè stazionari. Una notevole statistica operatoria è anche quella di Jacobovic, Urechia e Teposu che, su 15 casi, ebbero 9 guarigioni, 3 miglioramenti, due insuccessi ed una morte (1), mentre Bréchet su 13 casi ebbe 2 guarigioni complete, 9 miglioramenti e 2 insuccessi.

Numerose poi sono le ricerche radiologiche compiute in questo campo, ma con risultati discordanti, poichè mentre alcuni AA. trovano che negli enuretici le malformazioni vertebrali sono assai più frequenti che nei soggetti non colpiti da enuresi notturna (rispettivamente 82 % e 23 % secondo Cozzolino), altri riportano cifre pressochè corrispondenti nei due gruppi (risp. 68 % e 66 % secondo Lièvre, per soggetti compresi tra i 7 ed i 14 anni). Comunque, anche ammessa la maggior frequenza della rachischisi negli enu-

(1) Ac. fosforico officin. gr. 17; Fosfato acido di sodio gr. 34; Acqua cc. 250. S. un cucchiaino pro die per ogni tre anni di età, in due volte, durante i pasti, dolcificando con zucchero.



retici, la sua constatazione non è sufficiente a dimostrarne il valore patogenetico, tanto più che anche il criterio desunto dai risultati dell'intervento chirurgico non è troppo convincente (non bisogna dimenticare infatti che l'enuresi può guarire con i mezzi più svariati, a cominciare dalla psicoterapia). Per tali ragioni Fumi e Serra, dopo aver discusso l'argomento, giungono alla conclusione che la presenza di malformazioni vertebrali non accompagnate da manifestazioni neurologiche di sofferenza midollare debba interpretarsi tutt'al più come un segno degenerativo associato che può accompagnare l'enuresi senza costituirne però la causa. Ed a questo proposito è da rammentarsi come, accanto alle alterazioni rachidee fin qui considerate, alcuni AA. abbiano notato negli enuretici una aumentata frequenza anche di altre malformazioni congenite, come atrofia d'un arto, dita soprannumerarie, malformazioni cardiache e così via (Pinard).

Anche le alterazioni cerebrali infine sono state variamente valutate nella loro frequenza e nella loro importanza come fattori patogenetici dell'enuresi notturna. Pinard ammette una predisposizione degli enuretici alle tare nervose e cita il loro sviluppo mentale spesso deficiente e la frequenza delle meningiti e dell'epilessia; Trousseau considera addirittura l'enuresi come una forma larvata di epilessia, mentre Comby la ritiene espressione di un fatto nervoso degenerativo. Anche Fumi e Serra hanno riscontrato frequentemente anomalie psichiche più o meno spiccate negli enuretici, ma è bene notare che tra i soggetti studiati da questi AA. buona parte provenivano da un Istituto per l'educazione dei minorati psichici. Secondo Pototzky i soggetti con enuresi notturna presentano turbe della sfera intellettiva o di quella volitiva, ovvero possono considerarsi dei neuropatici con fenomeni vasomotori; una parte dei casi presentano poi alterazioni endocrine a carico specialmente della ghiandola tiroide. Contro queste affermazioni insorge invece Lièvre, il quale riconosce bensì come in alcuni soggetti con gravi tare neuropsichiche l'enuresi rappresenti uno dei segni della malattia fondamentale, ma nega che nella vera enuresi essenziale, di comune osservazione, il fattore psichico assuma un'importanza patogenetica preponderante e ritiene che nè il carattere nè l'intelligenza presentino negli enuretici alcunchè di anormale.

Senza dilungarmi a citare tutti gli AA. che hanno espressa la loro opinione su questa vexata quaestio, dirò che attualmente, più che all'alterazione circoscritta di una determinata sezione del sistema nervoso centrale o periferico, si tende a dare importanza da molti studiosi ad uno stato generale di squilibrio del sistema neurovegetativo e della costituzione ormonica dell'individuo ad esso così strettamente collegata. L'anzidetto squilibrio si avrebbe soprattutto nel senso di un predominio vagale, come dimostrano tra le altre le ricerche di Bray; anche Baize ha notato spesso un'ipervagotonia negli enuretici (frequenza di un riflesso oculocardiaco esagerato) e, riprendendo la concezione di Sicard che ritiene l'enuresi come l'espressione di una ipervagotonia pelvica di cui rappresenterebbe una manifestazione a carattere parossitico, cerca di inquadrare in essa vari altri fattori eziopatogenetici già presi in esame, dando insieme una spiegazione logica di alcuni risultati terapeutici.



Analogamente a quanto si osserva per esempio negli accessi asmatici, spesso infatti si accoppierebbe allo stato neurotonico generale l'azione locale di una spina irritativa che, essendo in questo caso genitale o lombosacrale, fisserebbe lo stimolo patologico sul settore pelvico del sistema nervoso vegetativo. Si spiegherebbe anche l'importanza dei disturbi emotivi così facili ad osservarsi nei neurotonici; le modificazioni dell'equilibrio acido-basico, rivelate dagli alterati valori del pH urinario, vengono connesse con disturbi del ricambio dovuti a loro volta ad influssi neuro-ormonici patologici, e d'altra parte i favorevoli effetti delle classiche cure a base di belladonna o di altri preparati capaci di agire sul sistema nervoso vegetativo verrebbero a convalidare i concetti suesposti.

Infine — e qui entriamo direttamente nel tema proprio del presente lavoro — Baize ritiene che anche l'azione attribuita alla sifilide quale causa di enuresi notturna si spiegherebbe facilmente rammentando la frequenza con la quale tale infezione colpisce le ghiandole endocrine, ed è causa delle più svariate malformazioni congenite.

In effetti il rilievo di uno squilibrio neurovegetativo o di una disfunzione ormonica, la dimostrazione di un pH urinario patologico o di una qualsiasi lesione anatomica capace di agire da spina irritativa, la presenza di alterazioni psichiche nei loro svariati tipi e combinazioni, se possono risolvere il problema patogenetico dell'enuresi notturna, lasciano però sempre aperto il quesito sulla causa prima di queste diverse condizioni morbose, e di riflesso sulla eziologia dell'enuresi stessa. E poichè la sifilide potrebbe effettivamente costituire un fattore eziologico capace di modificare, attraverso un'azione diretta od indiretta, il normale svolgersi del meccanismo della minzione, appare giustificata un'indagine approfondita sui rapporti tra la infezione treponemica e l'enuresi notturna, sia dal punto di vista strettamente scientifico che da quello terapeutico e pratico. Nè tale indagine può considerarsi esaurita dalle osservazioni fin qui compiute dagli AA. che si sono già occupati dell'argomento, poichè le conclusioni da essi raggiunte, forse per il diverso modo di impostare lo studio o per la divergente valutazione di alcuni dati obiettivi, non permettono di formarsi un concetto chiaro e definitivo sull'importante problema.

Esaminiamo brevemente la letteratura in proposito. Tra i sifilografi classici, già Fournier A. ed E. avevano richiamato l'attenzione sull'enuresi notturna quale espressione di una *eredolues* distrofica, ma è solo molto più recentemente che i rapporti tra sifilide ed enuresi vengono presi in più attenta considerazione.

Leredde, nel suo libro sulla sifilide ereditaria del 1925, afferma che, contrariamente all'opinione di Fournier, l'incontinenza essenziale d'urina è una sindrome non soltanto di origine, ma anche di natura sifilitica, nel senso che non si comporta come una *stigmata* distrofica, ma risente nettamente delle cure antiluetiche. L'A., pur non potendo asserire in modo assoluto che tutti i casi di enuresi sono di origine luetica, rammenta però come gli enuretici da lui osservati fossero tutti certamente o molto probabilmente degli *eredoluetici* (1).

(1) Nel libro sono riportate soltanto 6 osservazioni, e per di più non tutte convincenti come vorrebbe l'A.. Così nell'oss. N. 2 i dati familiari sono negativi per la



Delbet e Léri riscontrano, su 24 enuretici, 6 volte dei segni probabili di eredolues; ritengono frequente la sifilide congenita nei soggetti con enuresi notturna ed avanzano l'ipotesi che forse appunto per questo si osservino spesso negli enuretici dei segni di degenerazione.

Anche Barbier, pur non ritenendo che l'incontinenza d'urina sia provocata esclusivamente dalla eredolues, afferma che quest'ultima costituisce certamente la causa del disturbo in un certo numero di casi, i quali guariscono allora con la terapia specifica.

Laignel-Lavastine afferma che l'enuresi è frequente negli eredoluetici e può essere curata con gli antisifilitici; Thomas e Laundry riscontrano 7 volte una positività sierologica su 9 soggetti con enuresi; Meyer su 14 enuretici riscontrò 12 volte la sifilide congenita e Queyrat ritiene che l'eredolues sia quasi sempre la causa dell'incontinenza essenziale.

Hissard, su 121 eredoluetici osservati nel periodo di 3 anni trovò che 29 erano affetti da enuresi notturna (e cioè c. a. il 24 %) e notò anche la frequenza delle tare nervose nei pazienti stessi e nelle loro famiglie.

Grafe, avendo in 65 enuretici accertata o fondatamente sospettata la sifilide congenita nel 63 % dei casi, ritiene che l'enuresi stessa rappresenti un segno che, unito con altri, possa condurre al riconoscimento dell'eredolues.

Più estesa ed approfondita è l'indagine praticata da Pinard e Corbillon che studiarono, seguendo per un tempo più o meno lungo e sottoponendo a svariate ricerche cliniche e sierologiche, ben 180 casi di enuresi notturna riscontrati nell'abbondante materiale clinico di un ambulatorio per le malattie ereditarie alla clinica Baudeloque. Da questo notevole complesso di osservazioni risultò che la sifilide congenita poteva essere affermata con certezza, in base ad argomenti clinici o sierologici, in oltre il 44 % dei casi, mentre in altri 33 % circa la diagnosi di eredolues poteva porsi con notevole probabilità; segni di sospetto infine erano presenti del 16 % dei casi e solo nella percentuale del 6,6 % la sifilide congenita, pur restando possibile, non poteva in alcun modo essere provata. Gli AA. ne deducono che l'eredità sifilitica si riscontra in circa 3/4 dei casi di enuresi notturna, cosa che acquista anche maggiore importanza se si considerano i dati forniti dalla prolungata osservazione delle famiglie dei pazienti secondo cui, accanto alla frequenza di tare nervose e malformazioni varie, risalta anche nettamente la tendenza, tra i discendenti degli enuretici, ai più svariati fenomeni patologici, come altri casi di enuresi, frequenti polluzioni notturne, debolezza costituzionale, parti prematuri ed anche aborti con feti macerati. Gli AA. insistono perciò sull'importanza di esaminare attentamente tutta la famiglia di un enuretico, trattando questo senz'altro con i medicamenti antiluetici che in molti casi porteranno alla guarigione, benchè sia spesso necessario insistere a lungo nelle cure, come avviene del resto anche nelle manifestazio-

---

sifilide, mentre la diagnosi di eredolues si fonda sulla presenza di rumori aortici all'ascoltazione del cuore e sul dismorfismo dentario presentato dal p., nonchè sulla scomparsa dell'enuresi dopo alcune iniezioni di arsenobenzolo, una delle quali aveva provocato febbre elevata.

Nell'oss. N. 4 poi la diagnosi è basata su di una arteriosclerosi con aortite presentata dal nonno materno del p. il quale ultimo presenta uno dei canini superiori poco sviluppato, nonchè una monocitosi.



ni nervose della sifilide congenita. Concludono ammettendo che l'enuresi notturna compaia sempre su terreno eredoluetico e vada considerata praticamente come un sintoma di sifilide congenita ancora in evoluzione.

Ancora più categorica è l'opinione di Arcangeli, che ammette senz'altro come dimostrata la natura luetica dell'enuresi, ch'egli considera costantemente come l'espressione di un'infezione ancora attiva, per lo più di prima, ma talora anche di seconda o di terza generazione. L'A. interpreta come fatti concomitanti, dovuti anch'essi all'eredolues, i vari fenomeni patologici così di frequente rilevati negli enuretici ed afferma che questi pazienti guariscono rapidamente con le cure specifiche, che spesso agiscono in modo sorprendente anche per via orale: in molti bambini basta infatti, per guarire l'enuresi, la somministrazione in pillole o cartine di 1-2 centigr. quotidiani di calomelano. L'A. riporta alcuni casi personali, tratti dal materiale clinico invero assai abbondante da lui esaminato.

Accanto però agli AA. fin qui citati, che seppure in diversa misura, ammettono tutti l'importanza della sifilide congenita quale causa eziologica dell'enuresi notturna, altri studiosi concludono in modo negativo l'esame dei rapporti tra incontinenza essenziale ed eredolues, o per lo meno attribuiscono a quest'ultima soltanto un ruolo indiretto e di secondaria importanza.

Cathala osserva per esempio che, data la grande diffusione dell'enuresi e della sifilide congenita, non vi è nulla di strano che le due condizioni morbose possano coesistere nello stesso soggetto, senza che per questo debbano ritenersi l'una conseguenza dell'altra.

Paraf riferisce i risultati delle sue osservazioni protratte per ben dieci anni su di una cinquantina di enuretici, in nessuno dei quali le ricerche cliniche e sierologiche, estese anche all'ambiente familiare, portarono alla scoperta di una eredolues.

Nel già citato lavoro di Lièvre l'A., pur ammettendo che la sifilide possa in qualche caso costituire un terreno favorevole per l'insorgenza o la persistenza dell'enuresi, ed anche che la modificazione di questo terreno mediante le cure specifiche possa beneficamente influire sul decorso del disturbo urinario, afferma che in linea generale l'enuresi notturna non è in rapporto con l'infezione treponemica, e dello stesso parere è Comby, il quale ammette al più un'azione predisponente od aggravante della sifilide, considerata come causa di processi degenerativi.

Un'opinione intermedia infine è quella espressa da Fumi e Serra, i quali pongono la sifilide, dopo l'alcole e la tubercolosi, tra le tare ereditarie che più spesso si riscontrano negli enuretici e che, a detta degli AA., determinano quella particolare minorazione costituzionale di cui l'enuresi non è che una manifestazione.

Cerchiamo ora di renderci conto delle cause di così notevoli discordanze di opinioni e di risultati, sottoponendo ad un breve esame critico i lavori fin qui presi in considerazione e specialmente quelli che, per il numero dei casi studiati e per l'accuratezza delle indagini eseguite, presentano la maggiore importanza a questo riguardo.

Un primo fattore che può molto influire sui risultati di una statistica



è senza dubbio l'ambiente nel quale le ricerche vengono compiute nonchè — elemento questo strettamente connesso al precedente, ma sul quale per lo più non viene richiamata l'attenzione — l'attendibilità dei dati anamnestici forniti dai pazienti o dai loro congiunti. E' chiaro infatti che il materiale clinico di un ambulatorio dermoceltico, od anche quello di un consultorio per malattie ereditarie (come nel caso di Pinard e Corbillon) sarà assai più ricco di eredoluetici che non quello raccolto per es. in una Clinica Pediatrica od, a maggior ragione, tra le famiglie benestanti di una buona clientela privata; non solo, ma è osservazione facile e frequente a compiersi per un sifilografo, che quegli stessi luetici che si recano all'ambulatorio dermoceltico per praticare la terapia specifica per sè o per i propri figli nascondano poi o neghino recisamente la loro sifilide quando si presentano ad un altro medico — sia pure il medico di famiglia — per la cura di qualsiasi altra affezione morbosa che non ritengono legata alla sifilide stessa. Ne consegue che la percentuale reale e più ancora quella apparente degli eredoluetici tra i pazienti affetti da enuresi notturna può, per questo solo fatto, essere rappresentata da cifre assai diverse a seconda che venga ricercata nell'uno o nell'altro degli ambienti anzidetti.

Ma accanto a questa causa di divergenza che potremmo chiamare estrinseca, in quanto non investe l'interpretazione dei fatti osservati, ma soltanto il modo di raccogliarli e di osservarli, sta un'altra e più importante causa di discordanza tra gli studiosi, rappresentata dalla diversità dei criteri ritenuti sufficienti alla diagnosi di eredolues, criteri che a loro volta possono suddividersi in tre grandi categorie, in quanto basati su elementi clinici, sierologici o terapeutici. Voler discutere ad uno ad uno tali elementi significherebbe affrontare un vastissimo capitolo della patologia, che evidentemente esula dai limiti del presente lavoro: è necessario dunque limitarsi soltanto ad alcune considerazioni d'indole generale, che serviranno anche a lumeggiare i criteri sui quali sono basate le ricerche da noi compiute.

In tema di sifilide congenita infatti è facile incorrere in due difetti opposti tra di loro, ma ugualmente dannosi per una retta interpretazione dei fatti osservati. Se infatti si diagnostica la malattia soltanto in presenza di manifestazioni cliniche specifiche o di una positività della R. Wassermann, si corre il rischio di lasciarsi sfuggire la maggior parte dei casi di eredolues che, come è noto, presentano di frequente periodi anche lunghissimi di latenza clinica e sierologica. Al contrario, il voler catalogare senz'altro come luetici tutti coloro di cui un ascendente è stato in un passato anche molto remoto affetto da sifilide, forse anche ben trattata, ovvero che presentano uno dei tanti segni clinici od anamnestici più o meno lontanamente sospetti di un'origine specifica, espone al pericolo di attribuire la malattia a soggetti che ne sono del tutto indenni.

Nè d'altra parte il fatto che un paziente sia eredoluetico prova che ogni disturbo da lui presentato sia dovuto all'infezione treponemica, per cui alla difficoltà spesso già rilevante di stabilire la presenza o meno di una sifilide congenita, si aggiunge quella di dimostrarne la connessione con il disturbo in esame. Qui possediamo indubbiamente un mezzo diagnostico di grande valore, che ci è fornito dal risultato della terapia specifica: anche que-



sto però deve essere valutato con intendimento critico, perchè i medicamenti antiluetici possono agire anche su talune malattie o sintomi patologici del tutto indipendenti dalla sifilide ed anche perchè, modificando essi le condizioni generali di un luetico, possono indirettamente contribuire al miglioramento di fenomeni morbosi concomitanti, seppure etiologicamente diversi.

Queste brevi osservazioni mi sembra spieghino a sufficienza la diversità ed il carattere spesso addirittura contraddittorio dei dati riferiti nella letteratura, mentre al tempo stesso possono costituire il punto di partenza per impostare rettamente le ricerche personali ed interpretarne nel miglior modo possibile i risultati.

#### RICERCHE PERSONALI

Una prima indagine, che ritengo della massima importanza, è quella statistica, che abbiamo cercato di basare su di un elevato numero di casi per neutralizzare così, per quanto possibile, gli inevitabili errori ed inesattezze proprie di tale metodo di studio.

I casi sono stati ricercati non soltanto tra i pazienti che frequentano la nostra Clinica o tra le loro famiglie, ma anche in altri ambienti clinici od ospitalieri, in modo da evitare un materiale statistico troppo ristretto e specializzato, e capace quindi di falsare i risultati dell'indagine; comunque tale grave inconveniente si è potuto eliminare con certezza facendo il raffronto tra la percentuale di enuretici osservati tra i pazienti con lues congenita e quella ottenuta tra i soggetti presumibilmente indenni da eredolues — anzichè ricercare, come la maggior parte degli AA. hanno fatto, la percentuale degli eredoluetici tra i pazienti con enuresi notturna capitati alla nostra osservazione. E' facile e sicuro infatti stabilire con esattezza quanti enuretici si trovino su cento soggetti di cui già è stata accertata la diagnosi di eredolues, ovvero su cento soggetti che le precedenti ricerche fanno presumere indenni da sifilide congenita, mentre per conoscere il numero di eredoluetici presenti tra cento pazienti con enuresi notturna occorrono indagini a volte difficili a compiersi e la cui interpretazione comunque è troppo legata ad un apprezzamento soggettivo perchè riesca senz'altro dimostrativa e convincente.

Un altro mezzo che ci ha permesso di ampliare e semplificare la nostra statistica è stato quello di raccogliere i dati riguardanti l'enuresi dei loro figli interrogando direttamente i genitori (generalmente le madri) di cui conoscevamo già con esattezza le condizioni di salute, trattandosi di soggetti in cura presso la nostra Clinica o ricoverati in altri reparti e facili a sottoporsi perciò agli opportuni esami di accertamento.

Abbiamo così potuto suddividere in vari gruppi il materiale raccolto a scopo statistico e cioè:

a) soggetti con sifilide congenita sicuramente dimostrata in base ad elementi anamnestici, clinici o sierologici di indiscusso valore;

b) soggetti con genitori sicuramente affetti da sifilide acquisita (o più raramente congenita) o con fratelli certamente eredoluetici, ma senza dati personali dimostrativi; i pazienti di questo gruppo si possono distinguere



poi in due sottogruppi, a seconda che i genitori si erano o meno curati prima della loro nascita;

c) soggetti presumibilmente non luetici, per la negatività dei dati personali e familiari di sospetta natura specifica.

Naturalmente anche una statistica così impostata può dar luogo a qualche errore, perchè se nel primo gruppo è possibile raggiungere la certezza che tutti i soggetti presi in esame siano effettivamente degli eredoluetici, non altrettanto certa è la possibilità di escludere un'infezione congenita asintomatica e latente in quelli del terzo gruppo, mentre nel secondo gruppo ci troviamo di fronte a pazienti in uno stato per così dire intermedio, nei quali è spesso impossibile un accertamento diagnostico esatto. L'indagine statistica conserva però ciò nonostante un notevole valore generico d'orientamento — che è poi quello che ad essa si richiede — poichè è chiaro che se l'enuresi rappresenta veramente un sintomo di eredolues essa deve osservarsi, seppure non esclusivamente, almeno con una frequenza nettamente superiore nel primo, ed anche nel secondo, che non nel terzo dei gruppi considerati, mentre un comportamento opposto deporrebbe senza dubbio contro l'ipotesi prospettata.

A complemento di questa prima indagine abbiamo cercato anche di determinare la frequenza dell'enuresi notturna in pazienti personalmente affetti da tubercolosi o provenienti da famiglie tubercolotiche, ricercando però sempre contemporaneamente anche l'eventuale coesistenza dell'infezione sifilitica, nonchè in un gruppo di pazienti affetti da forme nervose o psichiche di diversa entità.

Oltre alle ricerche statistiche abbiamo studiato poi direttamente un discreto numero di enuretici, molti dei quali ci è stato possibile seguire per un lungo periodo di tempo, in modo da osservarne il comportamento sia spontaneo che in seguito alle varie cure praticate. Particolare attenzione abbiamo rivolto agli effetti della terapia specifica, per la quale ci siamo serviti dei vari medicamenti classici, oltre ad alcuni altri consigliati da qualche A. per la cura dell'enuresi notturna, sforzandoci in ogni caso di riconoscere il meccanismo d'azione, in modo da ricavarne altri argomenti pro o contro l'origine luetica dell'affezione.

Infine abbiamo completato lo studio degli enuretici eseguendo delle ricerche collaterali, prima fra le quali la determinazione del pH urinario, che è stata eseguita parallelamente in numerosi soggetti con o senza enuresi notturna, nelle stesse condizioni di ambiente ed alimentazione.

## I.

### STATISTICA

Come risulta dalla tabella N. 1 il confronto tra i vari gruppi di soggetti presi in esame dimostra che la percentuale di enuretici è due volte più alta tra i pazienti sicuramente affetti da sifilide congenita rispetto a quelli



che presumibilmente ne sono indenni, mentre per i soggetti del secondo gruppo si hanno valori quasi esattamente intermedi.

Questi dati richiedono alcune considerazioni.

TABELLA I.

	Casi	Enure- tici	Non enuretici	Percentuale
1) Sifilide congenita sicuramente accertata . . . . .	108	18	90	16,67 %
2) Figli di luetici (senza sintomi personali certi di eredolues) . . . . .	229	29	200	12,65 %
3) Presumibili non eredoluetici . . . . .	240	20	220	8,33 %

La differenza delle cifre corrispondenti ai singoli gruppi è troppo notevole per potersi imputare ad una semplice coincidenza, tanto più che il numero dei soggetti considerati (577) è abbastanza elevato e l'impostazione dell'indagine statistica, sulla quale già in precedenza mi sono intrattenuto, tende ad eliminare le principali cause di errore. Ma, anche ammettendo in pieno il valore della statistica riportata e generalizzandone i risultati, si da ritenere senz'altro che l'enuresi notturna si osservi, tra gli eredoluetici accertati, con una frequenza doppia che nei soggetti scelti come controllo, tale constatazione è pur sempre passibile di interpretazioni diverse, che vanno brevemente discusse.

La prima ipotesi di prendersi in esame è che l'enuresi venga provocata, almeno in una parte dei casi, direttamente dalla sifilide congenita e che vada considerata perciò come l'espressione di un'infezione ancora attiva e virulenta. A questo non contraddice il fatto di una frequente mancanza, anche in soggetti sicuramente luetici, di altre manifestazioni specifiche in atto, o della negatività delle reazioni sierologiche, poichè, è ben noto come, specie nelle forme congenite della sifilide, l'esame del sangue dia molto spesso risultato negativo ed ogni sintomatologia clinica possa restare anche per lungo tempo del tutto latente. E nemmeno costituirebbe un'obiezione l'eventuale presenza di enuresi notturna in soggetti nei quali venisse con certezza esclusa la sifilide congenita, poichè data la complessità delle cause patogenetiche dell'enuresi nulla vi sarebbe di strano ad ammettere, accanto ad una forma luetica, altre forme di enuresi notturna di diversa origine. Inoltre, come ho già detto in precedenza, mentre l'accertamento dell'eredolues può in molti casi farsi con sicurezza assoluta, l'escludere assolutamente l'eventualità di una tara luetica familiare riesce in genere assai difficile ed anche impossibile: bisognerebbe infatti, per giungere a questo, conoscere a fondo personalmente, o per lo meno attraverso notizie anamnestiche esatte ed esaurienti, non soltanto il paziente ed i suoi genitori, ma anche le rispettive famiglie di questi — cosa che, come ben si comprende, può in pratica raramente ottenersi, senza contare che allo stato attuale delle nostre conoscenze l'interpretazione di



taluni sintomi morbosi eventualmente riscontrati può essere molto discutibile nei riguardi di una loro connessione o meno con l'infezione luetica (1).

Stando così le cose il principale se non l'unico argomento per ammettere l'esattezza dell'ipotesi suesposta resta quello del risultato della terapia specifica, sul quale m'intratterò più a lungo tra poco, ma che — possiamo dirlo subito — è nettamente contrario all'ipotesi stessa.

Se allora vogliamo in qualche altro modo spiegarci il perchè tra gli ereditari si osservi così di frequente l'enuresi notturna, possiamo pensare o che tale disturbo sia conseguenza di una determinata lesione, di natura bensì specifica ma non più in periodo evolutivo o comunque non più aggre-

---

(1) Va'ga come esempio di quanto sopra l'insieme delle ricerche e dei dati anamnestici raccolti nel caso del bambino R. Giovanni, affetto da e. n., che si estendono oltre che al p. ed alla sua famiglia, anche alle rispettive famiglie paterna e materna, da me ben conosciute.

Il p., di a. 7, non presenta nè ha mai presentato segni clinici caratteristici per la sifilide congenita; mostra però un netto ritardo di sviluppo fisico e psichico, con note accentuate di rachitismo, disarmonia nei movimenti, difetti di pronuncia, emotività esagerata. L'enuresi, soltanto notturna, con minzioni anche ripetute più di una volta per notte, si è mostrata ribelle alle diverse cure praticate (ricostituenti vari; opoterapici; calomelano per via orale), mentre si è attenuata ed è poi scomparsa spontaneamente verso il 7° anno di età. Non malformazioni rachidee clinicamente rilevabili. Adenoidismo di modico grado. Nulla all'es. dell'urina, che presenta un pH di 6,4.

Una sorella del p., maggiore di 2 anni, è in buona salute e non ha mai sofferto enuresi.

Con assoluta certezza può escludersi, in base all'anamnesi, una sifilide acquisita nei genitori del p., al carico dei quali si rileva quanto segue. La madre non ha mai presentato malattie di qualche gravità, ma è costituzionalmente poco resistente alle fatiche fisiche e va soggetta talora a periodi di stato ansioso, peraltro di lieve entità; due gravidanze regolari; non aborti. Ha un fratello che da bambino ha sofferto e. n., anch'egli di costituzione poco robusta, con R. W. negativa. Il padre del p. soffre di disturbi gastroepatici (esame clinico e radiografico negativo per ulcera gastrica e duodenale); presenta note di rachitismo; ha R. W. negativa.

Nonni materni: nonno del p. ancora vivente, di anni 78, medico, ha sempre goduto ottima salute, nonostante una notevole magrezza costituzionale. Non ha acquisito sifilide. E. O. generale negativo; presenta soltanto, da tempo imprecisato, ma certo da parecchi anni, un'abolizione dei riflessi rotulei ed achillei. Recentemente, accusando dolori alle regioni lombari, con irradiazioni agli arti inferiori, gli è stata praticata un'indagine radiografica che ha dimostrato un'artrosi vertebrale senile.

La nonna materna morì a 47 anni per M. di Addison; in precedenza aveva sempre goduto buona salute; non lues nè aborti.

I bisnonni materni del p. morirono tutti e quattro in età avanzata e non risulta che abbiano contratto sifilide.

Nonni paterni: il nonno del p. è morto a 78 anni per carcinoma del fegato; ha sempre goduto buona salute, ma da bambino ha sofferto di enuresi notturna; nega lues. La nonna, tuttora vivente, soffre da molti anni di asma bronchiale e di eczema; nega lues; non aborti.

In questo caso si può escludere con certezza, in base soprattutto a dati anamnestici resi sicuri dalla conoscenza personale dei genitori del p., che questi sia un ereditario di prima generazione, ma può sorgere qualche dubbio circa una eventuale sifilide di seconda o di terza generazione. Benchè infatti gli elementi raccolti siano, almeno secondo i dati classici, insufficienti a confermare tale ipotesi e l'anamnesi le sia nettamente contraria, è noto che per alcuni AA., tra i quali Arcangeli, l'asma bronchiale dipenderebbe in buona parte dei casi da una sifilide congenita od acquisita; d'altra parte la mancanza dei riflessi tendinei presentata dal nonno materno del



bile dai comuni medicamenti antiluetici (1), ovvero che la sifilide congenita rappresenti soltanto una causa indiretta, aspecifica, che faciliti l'insorgenza di un disturbo funzionale quale l'enuresi semplicemente perchè capace di alterare il normale stato di efficienza e di equilibrio dell'organismo, allo stesso modo di qualsiasi altra infezione od intossicazione cronica.

Ed è appunto per verificare l'esattezza o meno di questa ultima ipotesi che abbiamo ricercata la frequenza dell'enuresi anche in soggetti appartenenti a famiglie tarate da un'altra malattia cronica, di eziologia conosciuta ed indipendente dalla sifilide, e cioè dalla tubercolosi, tanto più che — come in precedenza è stato notato — già gli altri AA. avevano ravvisato nell'infezione tubercolare una causa frequente dell'incontinenza essenziale di urina.

Il risultato è stato il seguente: su 100 bambini, figli di madri tubercolose ricoverate all'Istit. Forlanini, 13 presentavano enuresi — con una percentuale perciò quasi identica a quella riscontrata nei figli di luetici! E' vero che due delle donne con bambini enuretici erano affette contemporaneamente da sifilide ma, eliminando tali casi insieme con alcuni altri che per qualche dato anamnestico potevano dar adito a dubbi sulla eventuale coesistenza di un'infezione luetica, la percentuale degli enuretici restava sempre elevata, tendendo anzi a spostarsi piuttosto verso valori più alti, per raggiungere il 14,5 %.

L'impressione generale che si ricava pertanto dalla valutazione critica dei dati statistici finora esaminati è che l'enuresi si presenti con maggiore frequenza in soggetti per qualsiasi ragione tarati o defedati, che non in soggetti del tutto sani (2), e poichè la sifilide congenita è una delle più frequenti cause di minorazione dell'organismo, si può facilmente spiegare perchè la percentuale di eredoluetici con incontinenza essenziale sia più alta di quella osservata nei controlli normali, anche senza ammettere la natura strettamente specifica dell'enuresi notturna.

---

p. già prima dell'insorgenza clinica dell'artrosi vertebrale, può far sospettare un'origine luetica, nonostante la negatività dell'anamnesi e la mancanza di altri segni clinici dell'infezione.

Casi come questo sono tanto più frequenti quanto più si approfondiscono le ricerche nell'ambiente familiare degli ammalati, e mostrano chiaramente le difficoltà per una diagnosi di certezza o di esclusione dell'eredolues.

(1) A questa possibilità può riallacciarsi l'opinione di Pinard e Corbillon, secondo i quali la resistenza dimostrata talora dall'enuresi notturna di fronte alla terapia specifica sarebbe dovuta al fatto di essere l'enuresi stessa una manifestazione nervosa della sifilide.

Pur non potendosi escludere a priori tale interpretazione, appare tuttavia per lo meno assai strano che un sintoma neuroluetico così ostinato da non cedere nemmeno a ripetuti cicli di cura antisifilitica, possa poi comportarsi in modo tanto variabile e modificarsi spontaneamente o dopo blandi trattamenti della più diversa natura. Tale argomento verrà meglio lumeggiato nelle pagine successive, parlando dei risultati terapeutici ottenuti nei casi personalmente osservati.

(2) È da notare infatti che la maggior parte dei casi del 3° gruppo si riferisce a bambini sani e figli di donne sane osservate nella R. Clinica Ostetrica, dove erano state ricoverate unicamente per ottenere assistenza nel parto, per lo più del tutto normale.



Alle indagini statistiche già riportate, condotte con metodo che potremmo chiamare « discendente », in quanto la ricerca dell'enuretico vien fatta partendo dalla conoscenza della sua famiglia, aggiungeremo ora, per completezza, alcuni altri dati raccolti con il comune metodo « ascendente », che cioè dalla constatazione di un'enuresi notturna cerca di risalire alla presenza o meno di un'infezione luetica nel paziente o nella sua famiglia. Le cifre che se ne ricavano rispecchiano chiaramente i già notati difetti inerenti al metodo stesso e cioè la diversità dei risultati a seconda dell'ambiente dove l'indagine viene eseguita e la maggiore difficoltà di raccogliere su vasta scala i necessari dati anamnestici e di interpretarne correttamente il significato.

Anche prescindendo infatti dagli enuretici osservati tra la clientela della nostra clinica, dove logicamente il numero dei sifilitici è molto elevato, l'influenza dell'ambiente e la frequente incertezza dei dati anamnestici risultano chiari della tabella N. 2.

TABELLA II

	In clinica Neuropsichiatrica	In ambienti diversi
Enuretici con sifilide congenita accertata . . . . .	5	2
Enuretici con soli dati anamnestici familiari di sifilide .	4	1
Casi con dati anamnestici dubbi	10 = 26,32 %	6 = 28,56 %
Casi presumibilmente indenni da sifilide . . . . .	19 = 50 %	12 = 57,13 %
Totale enuretici osservati . . .	38	21

Non trarremo pertanto deduzioni troppo rigide da questo secondo gruppo di dati statistici, anche per il numero non rilevante dei soggetti presi in esame; ci limiteremo soltanto ad osservare che essi tendono a confermarci nell'impressione già ricevuta e che cioè la presenza contemporanea dell'enuresi notturna e della sifilide congenita nello stesso soggetto può essere constatata in un notevole numero di casi, pur non rappresentando un argomento sufficiente a dimostrare una dipendenza diretta e tanto meno necessaria tra le due condizioni morbose, almeno nel significato eziologico dell'espressione.

## II.

## STUDIO ANALITICO DI N. 58 ENURETICI

(Vedi Tabella III)

Un primo rilievo che colpisce, scorrendo la tabella riassuntiva delle osservazioni compiute, è che tra i nostri enuretici prevale di gran lunga il sesso maschile (44 M. 14 F), cosa che corrisponde, seppure in proporzioni più accentuate, a quanto è stato già rilevato da altri AA. (62 M e 32 F nel-



TABELLA III.

Numero	Età	Sesso	DATI RIGUARDANTI LA SIFILIDE CONGENITA			ALTRE MALATTIE	PH urinario	CURE PRATICATE E LORO RISULTATI	OSSERVAZIONI VARIE
			Anamnestici	Sierologici	Clinici				
1	5	M	padre P. P. . . . .	negat.	lievi segni non caratteristici.	nulla di notevole . . .	6,5	Calomelano orale - guarigione poi recidiva.	Uno zio enuretico.
2	8	M	madre RW ++ . . .	negat.	id. . . . .	id. id. . . . .	7,5	Ripetute cure antiluetiche; HgCl; stovarsolo: inutili	Enuresi cessa spontaneamente a 8 anni.
3	8	M	padre sieroresistente madre cefalea RW neg.	negat.	negativi . . . . .	id. id. . . . .	—	Salbiolo inefficace - HgCl orale: guarigione.	—
4	12	M	genitori luetici . . . .	posit. alla nascita	tipici alla nascita . . .	id. id. . . . .	6,5	Cure specifiche regolari ripetute ed inefficaci.	Una sorella enuretica. Guarig. spontanea.
5	7	F	id. (già curati) . . . .	negat.	lievi segni non caratteristici.	id. id. . . . .	6,6 7	Stovarsolo (risultato?) . .	Sorella del precedente.
6	27	M	genitori luetici . . . .	posit.	gravi segni fisici e psichici.	—	6,4	Ripetute cure antiluetiche; calom.; stovarsolo: inutili.	Una sorella epilettica.
7	4	M	madre ereditaria . . .	negat.	negativi . . . . .	negat. . . . .	{ 6,3 7,5	Non cure regolari . . . .	Enuresi anche diurna; un fratello enuretico.
8	15	M	padre tabetico; madre curata.	negat.	negativi . . . . .	adenoidismo (operato)	{ 7,1 6	Guarito con HgCl, poi lieve recidiva.	Sonno agitato.
9	12	M	negativi . . . . .	negat.	negativi . . . . .	stato timico linfatico .	—	Anuresina inutile; stovarsolo: miglioram. transitorio.	—
10	9	M	padre luetico, poco curato.	negat.	non caratteristici . . .	notevole ipogenitalismo nervosismo . . . . .	—	Cure ricostituenti; miglioramento e guarigione.	—
11	12	M	padre lues ignorata .	negat.	lievi segni non caratteristici.	—	—	HgCl poco efficace; stovarsolo: miglioramento.	—
12	12	F	id. id. . . . .	negat.	negativi . . . . .	adenoidismo . . . . .	—	Asportaz. adenoidi senza effetto.	—
13	14	M	nonno materno luetico	negat.	ipoevoluitismo fisico e psichico.	nervosismo . . . . .	—	Stovarsolo (sembra con netto miglioramento).	Madre t.b.c.
14	11	M	id. id. . . . .	negat.	qualche segno non caratteristico.	—	—	id. id. id.	Madre t.b.c. (fratello del precedente).



Segue TABELLA III.

Numero	Età	Sesso	DATI RIGUARDANTI LA SIFILIDE CONGENITA			ALTRE MALATTIE	PH urinario	CURE PRATICATE E LORO RISULTATI	OSSERVAZIONI VARIE
			Anamnestici	Sierologici	Clinici				
15	9	F	nonno materno luetico	negat.	qualche segno non caratteristico.	tonsilliti ripetute . . .	—	Calomelano (sembra con netto miglioramento).	Madre t.b.c. (sorella del precedente).
16	18	M	negativi . . . . .	negat.	negativi . . . . .	poco robusto - eliminationsi intestinale (tenia).	—	Antielmintica - Guarigione	Enuresi già da prima saltuaria.
17	10	M	negat. (madre cefalea)	negat.	negativi . . . . .	anormale nel carattere	—	—	Padre alcoolizzato, sorella con enuresi, ha avuto pleurite.
18	13	M	negativi . . . . .	posit.	qualche segno non tipico.	frenastenia . . . . .	—	—	—
19	5	M	negativi . . . . .	negat.	negativi . . . . .	nulla di notevole . . .	{ 6,9 6,7	Calomelano efficace. Varie cure precedenti inutili.	—
20	4	M	genitori luetici già curati	negat.	lievi segni non caratteristici.	adenoidismo . . . . .	—	—	Enuresi saltuaria.
21	12	F	madre tabetica . . .	negat.	periestosi tibiale; gracilità.	febbricola . . . . .	5,6	Calomelano, stovarsolo: inutili.	Enuresi anche diurna.
22	10	M	madre 2 aborti - RW negat.; padre nervosismo.	negat. (neg. anche liquor)	lievi segni non caratteristici.	incompl. descensus test.	7,2	Calomelano inutile . . .	Deviazioni e anomalie molteplici della colonna sacrale.
23	4	F	dati insufficienti . . .	negat.	id. id. . . . .	gracilità - ritardo mentale.	—	—	Madre t.b.c.
24	12	F	madre prostituta . . .	negat.	id. id. . . . .	nervosismo - indisciplina.	6,6	Calomelano, soluz. Joulie: inutili.	Radiografia lombosacrale negativa.
25	8	M	negat. . . . .	—	negativi . . . . .	nulla di notevole . . .	6,1	Calomelano (risultato?) . .	—
26	6	F	genitori ignoti . . . .	negat.	negativi . . . . .	id. id. . . . .	6	Calomelano inutile . . . .	Enuresi anche diurna.
27	8	M	dati insufficienti . . .	negat.	negativi . . . . .	id. id. . . . .	7	Calomelano, soluz. Joulie: inutili.	id. id.
28	4	M	negat. . . . .	—	lievi segni non caratteristici.	ascaridiasi progressa .	7,2	—	Uno zio enuretico.



Segue TABELLA III.

Numero	Età	Sesso	DATI RIGUARDANTI LA SIFILIDE CONGENITA			ALTRE MALATTIE	PH urinario	CURE PRATICATE E LORO RISULTATI	OSSERVAZIONI VARIE
			Anamnestici	Sierologici	Clinici				
29	8	M	madre e fratello luetici.	negat.	lievi segni non caratteristici, svogliatezza.	—	6	Cure antiluetiche varie e ripetute: inutili.	Radiografia lombosacrale negativa. Un fratello enuretico.
30	9	M	padre P.P. madre neg.	—	lievi segni non caratteristici.	prurigine recidivante.	{ 5,8 6	Calomelano orale, guarigione quasi completa.	Un fratello enuretico.
31	4	M	id. id. . . . .	—	nato prematuro e sottopeso.	—	6,1 7,2	Scarsa cura antiluetica, con miglioramento.	Un fratello enuretico.
32	4	M	madre luetica; cure scarse.	negat.	dismorfismo dentario; strabismo converg.	ritenz. testic. . . . .	5,8-5,2	Cura bismutica, calomelano, stovarsolo: inutili.	Fratello del preced.
33	7	M	negativi . . . . .	negat.	negativi . . . . .	descensus test. incompleto - cardiopatico - splenomeg.	5,8	—	Enuresi anche diurna.
34	9	F	negativi . . . . .	—	negativi . . . . .	paralisi infantile . . .	—	—	Padre, zia, sorella, enuretici.
35	6	F	negativi . . . . .	negat.	sordomutismo, gracilità e linfatisimo.	—	7,4	Calomelano orale: guarigione.	—
36	4	M	negativi . . . . .	negat.	negativi . . . . .	eczema . . . . .	5,9	Id. id. inutile . . . .	Fratello enuretico.
37	9	M	negativi . . . . .	—	negativi . . . . .	gracilità, nervosismo .	5,7	Varie cure inutili - Stovarsolo: notevole miglioramento.	Fratello del preced.
38	12	F	genitori luetici . . . .	posit.	segni fisici e psichici .	adenoidismo . . . . .	6,2	—	—
39	14	F	negativi . . . . .	—	negativi . . . . .	nulla di notevole . . .	—	—	Sorella del n. 34.
40	3 1/2	M	genitori con sifilide ignorata.	—	lievi segni non caratteristici.	id. id. . . . .	5,5	—	—
41	4	M	negativi . . . . .	negat.	negativi . . . . .	id. id. . . . .	5,6	Varie cure, tra cui calomelano, inutili.	Radiografia lombosacrale negativa.
42	6	M	negativi . . . . .	—	negativi . . . . .	labilità neuroveget. .	6,4	id. id. id. id.	Una sorella enuretica.
43	5	M	genitori ignoti . . . .	negat.	negativi . . . . .	nulla di notevole . . .	6	Calomelano inutile . . . .	Radiografia lombosacrale negativa.



Segue TABELLA III.

Numero	Età	Sesso	DATI RIGUARDANTI LA SIFILIDE CONGENITA			ALTRE MALATTIE	PH urinario	CURE PRATICATE E LORO RISULTATI	OSSERVAZIONI VARIE
			Anamnestici	Sierologici	Clinici				
44	4	M	genitori luetici curati	negat.	strabismo converg. . .	eczema . . . . .	7	Calomelano (risultato?) . .	—
45	12	F	padre negat.; madre un aborto.	negat.	negativi . . . . .	vulvovaginite . . . . .	5,4	Sulfamidici (guarisce vulvovag. persiste enuresi).	Padre enuretico fino a 16 anni.
46	6	M	negativi . . . . .	negat.	sordomutismo . . . . .	—	7,4	—	Genitori* consanguinei. Una zia al manicomio. Talora anche incontinenza fecale.
47	12	M	padre luetico; madre negat.	negat.	segni fisici e psichici sospetti.	—	—	Cure specifiche (specie benzoato Hg): inutili.	Enuresi cessata spontaneamente a 8 anni.
48	8	F	negativi . . . . .	negat.	negativi . . . . .	t.b.c. polmonare . . .	—	Surrenali, ricostituenti vari: inutili.	—
49	7	M	genitori negativi . . .	—	lievi segni non caratteristici.	ritardo sviluppo fisico e psichico, rachitismo	6,4	Ricostituenti vari, calomelano: inutili.	Nonno paterno e zio materno enuretici.
50	6	M	negativi . . . . .	negat.	id. id. . . . .	—	—	—	Enuresi insorta dopo i 4 anni; due zie enuretiche.
51	14	F	dati insufficienti . . .	negat.	negativi . . . . .	isteria . . . . .	5,8	Calomelano, sembra con risultato favorevole.	Padre alcolista. Un fratello enuresi.
52	8	M	negativi . . . . .	negat.	negativi . . . . .	t.b.c. polmonare . . .	—	Cure ricostituenti: inutili	Padre e sorella con t.b.c.
53	9	M	madre sospetta lues . .	—	dismorfismo dentario .	nulla di notevole . . .	—	—	Spina bifida occulta (R. X.).
54	26	M	negativi . . . . .	negat.	negativi . . . . .	id. id. . . . .	—	Cura specifica; punture epidurali: inutili.	Radiogr. lombosacrale negativa.
55	10	M	negativi . . . . .	—	negativi . . . . .	id. id. . . . .	5,6	Calomelano: risult. dubbio	Padre enuretico fino a 18 anni.
56	21	M	dati insufficienti . . .	negat.	dismorfismi vari non caratteristici.	id. id. . . . .	—	Cura arsenobenz.; punture epidurali: inutili.	Spina bifida occulta (R. X.).
57	7	M	negativi . . . . .	—	negativi . . . . .	id. id. . . . .	7,3	Cure varie non specifiche: inutili.	—
8	5	M	genitori ignoti . . . .	posit.	lievi segni non caratteristici.	id. id. . . . .	5,8-5,4	Cure antiluetiche: guarig. enuresi.	Cura praticata irregolarmente.



la statistica di Lièvre; 30 M e 21 F in quella di Fumi e Serra) ma della quale non sapremmo dare una spiegazione convincente.

L'età più colpita è quella tra i 3 e gli 8 anni, ma numerosi sono pure i soggetti con più di 10 anni; in qualche caso l'enuresi è persistita oltre la pubertà; l'età massima osservata è quella di 27 anni in un eredoluetico sieropositivo con gravi tare fisiche e psichiche (N. 6).

Per quanto riguarda i caratteri propri dell'enuresi, nella grande maggioranza dei casi si osserva che il disturbo si presenta esclusivamente di notte e senza che i pazienti avvertano lo stimolo della minzione, che si produce durante un sonno profondo e per lo più tranquillo; in altri casi invece il sonno è irrequieto, agitato, od anche si accompagna a sogni il cui contenuto riguarda l'atto della minzione; talora infine si ha enuresi anche diurna, che in un paio di casi si accompagna inoltre a perdita involontaria delle feci.

Dal punto di vista anamnestico è abbastanza frequente il rilievo di altri casi di enuresi nella stessa famiglia o tra i parenti dell'enuretico, benchè ciò sia lungi dal costituire una regola. Pure dall'anamnesi si rileva, in casi veramente non molto numerosi, la presenza di un'infezione tubercolare nelle famiglie dei pazienti; due degli enuretici studiati (N. 48 e 52) mostrano poi essi stessi segni clinici evidenti di tubercolosi polmonare in evoluzione.

Per quanto riguarda la sifilide, in circa la metà dei casi i dati personali o familiari ne rivelano con certezza la presenza; in parecchi altri esiste qualche segno di sospetto, mentre nella maggior parte dei restanti casi, pur essendo l'anamnesi familiare negativa, è praticamente impossibile escludere l'eventualità di una tara eredoluetica. Ma anche a prescindere da questi ultimi casi, la frequenza della sifilide è senza dubbio assai notevole tra gli enuretici studiati, il che però deve essere messo in rapporto al gran numero degli eredoluetici che frequentano la nostra Clinica, dove la maggior parte delle osservazioni sono state compiute e non deve perciò costituire, come ripetutamente si è detto, una base per costruire delle percentuali che risulterebbero certo inesatte ed arbitrarie.

Le reazioni sierologiche, anche negli eredoluetici accertati, sono state nella maggioranza dei casi negative.

Poichè da alcuni AA. (Pinard e Corbillon) l'enuresi notturna è stata considerata alla stregua di una manifestazione nervosa della sifilide, può essere interessante ricercare l'eventuale concomitanza di una *neurolyues* nelle famiglie degli enuretici. A questo proposito abbiamo riscontrato 4 volte paralisi progressiva e 2 volte tabe dorsale tra i genitori di pazienti con incontinenza essenziale d'urina; in alcuni altri casi poi i pazienti stessi od i loro parenti erano affetti da neuro- o psicopatie di vario tipo ed entità (da semplici stati di « nervosismo » od « esaurimento nervoso » a forme epilettiche, frenasteniche, a sordomutismo (1) ecc.). Dato però l'elevato numero

(1) Come è noto il sordomutismo è per lo più considerato di natura eredoluetica, non più influenzabile dalla terapia specifica per le alterazioni irreversibili presentate dall'organo del Corti.

I casi osservati provengono ambedue da un Istituto di sordomuti, nel quale avevamo appunto ricercato degli enuretici da studiare.



di casi presi in considerazione (1) e gli ambienti clinici di provenienza, non mi sembra che a tali osservazioni possa attribuirsi un'eccessiva importanza.

Suggestivo si presenta tuttavia il caso della famiglia D... uno dei componenti della quale figura tra gli enuretici personalmente studiati (tab. 3 N. 7). La madre, una ereditetica accertata, godè per lunghi anni ottima salute ed in questo periodo (nel quale la R. W. era risultata negativa) dette alla luce due figli, di cui uno solamente presentò in seguito un'enuresi notturna, ma molto rara e saltuaria. Più tardi la Sig.ra D... cominciò ad avvertire cefalea, nonchè disturbi psichici a tipo depressivo, mentre la R. W. tornava ad essere positiva: altri due figli, nati in questo periodo, soffrono ambedue di enuresi notturna frequente ed uno di essi presenta spesso enuresi anche durante il giorno!

Osservazioni di questo genere tendono indubbiamente a convalidare l'ipotesi di una correlazione tra sifilide congenita, disturbi nervosi ed enuresi notturna, anche se non bastano da sole per stabilire la natura strettamente specifica dell'enuresi nel caso in esame e tanto meno per costituire un argomento dimostrativo d'indole generale. Purtroppo non è stato possibile, nel paziente N. 7, eseguire con regolarità delle cure specifiche e controllarne i risultati.

Proseguendo nell'analisi dei dati raccolti, si può affermare che, analogamente a quanto è già stato rilevato da altri AA., non si osservano alterazioni di un qualsiasi organo od apparato caratteristiche o costanti per gli enuretici. Così, per quanto riguarda ad esempio le malformazioni rachidee, ne abbiamo riscontrato clinicamente soltanto un caso (N. 22), mentre nei soggetti sottoposti ad indagine radiologica questa ha rilevato in alcuni altri casi la presenza di una rachischisi, della quale d'altronde i dati in nostro possesso non permettono di stabilire l'eventuale importanza patogenetica.

Ma, dall'insieme delle osservazioni compiute, si ricava piuttosto l'impressione che gli enuretici, pur potendo non presentare alcun dato patologico degno di rilievo, mostrino tuttavia di frequente segni di labilità neurovegetativa, adenoidismo, gracilità, ritardo di sviluppo fisico o psichico e così via. Benchè tali sintomi non debbano essere sopravvalutati, in quanto è nota la loro frequenza nei bambini, anche se non enuretici, mi sembra tuttavia che essi concorrano a rafforzare il concetto secondo il quale l'enuresi non è che una delle manifestazioni di uno stato generale di minorazione o di alterato equilibrio dell'organismo considerato nel suo insieme, stato che a sua volta può essere oppur no la conseguenza di una sifilide congenita.

Espressione di alterato equilibrio delle funzioni organiche va considerata anche la frequente deviazione dei valori del pH urinario. La determinazione ne è stata compiuta in 36 casi, in alcuni dei quali ripetutamente, e per controllo è stato determinato il pH anche nell'urina di numerosi soggetti non enuretici, di età press'a poco corrispondente e viventi negli stes-

---

(1) I dati qui esposti non riguardano infatti soltanto gli enuretici personalmente studiati, di cui alla tabella n. 3, ma anche quelli che costituiscono il materiale statistico raccolto nella tab. n. 1.



si ambienti e con la stessa alimentazione dei pazienti con enuresi notturna. In questi ultimi si sono avuti 2 volte valori di pH inferiori a 5,8 — corrispondente cioè ad una acidità più o meno aumentata; 11 volte valori compresi tra 5,8 e 6,2 — considerati cioè come pienamente normali, e 18 volte valori superiori a 6,2, e cioè di ipoacidità e di netta alcalinità (fino a 7,5).

Volendo esprimere queste cifre in percentuali e paragonandole a quelle ottenute nei controlli, otteniamo il seguente prospetto:

TABELLA IV

	Iperacidità	pH = 5,8 — 6,2	Ipoacidità od alcalinità
Enuretici . . . . .	20 %	32 %	48 %
Non enuretici . . . . .	35 %	50 %	15 %

I risultati ottenuti confermano quelli dei precedenti AA., denotanti la frequenza negli enuretici dei valori elevati ed anche nettamente patologici del pH urinario, cosa che può avere importanza anche dal punto di vista terapeutico; le nostre esperienze sono però troppe scarse su questo punto per poter esprimere un parere in proposito.

Nei riguardi della terapia dell'enuresi notturna, prima di soffermarmi a discutere sugli effetti delle cure antiluetiche, desidero rammentare alcune singole osservazioni, come la guarigione ottenuta dopo la somministrazione di antielmintici in un p. infestato da *Himenolepis nana* (si noti però che in questo caso l'enuresi presentava già delle remissioni spontanee anche di lunga durata vedi Tab. III, n. 16); in un altro p. la guarigione sarebbe avvenuta a quanto i genitori riferiscono, in seguito ad asportazione di adenoidi: la stessa operazione rimase invece senza effetto nei casi 8 e 12 riportati nella tabella III.

Senza effetto è rimasta pure, nei casi 54 e 56, la puntura epidurale, ripetuta due volte con cc. 20 di soluzione fisiologica.

Infine in altri casi miglioramenti temporanei od anche guarigioni definitive vennero attribuiti a cure generali ricostituenti o sintomatiche, a terapia ormonica, a psicoterapia ed a cambiamento d'ambiente; più spesso si è osservata la cessazione spontanea della sintomatologia morbosa, cosa della quale va naturalmente tenuto il massimo conto, onde evitare erronee interpretazioni dei vari mezzi terapeutici adottati.

E veniamo ora ad un punto della massima importanza ai fini del presente lavoro, e cioè all'influenza della terapia antiluetica sul decorso dell'enuresi notturna.

Tra gli enuretici con eredolues accertata, o figli di genitori con sifilide ignorata e trascurata, dieci (due dei quali non riportati nella tabella III) hanno praticato cure specifiche, con iniezioni di preparati bismutici od arsenobenzolici e più raramente mercuriali, pure ripetute in alcuni casi regolarmente per parecchi anni, con risultati per lo più evidenti sullo stato



generale e sulle eventuali alterazioni cliniche o sierologiche imputabili alla sifilide. Orbene, soltanto in un caso (N. 58) l'enuresi è cessata in seguito ad una di tali cure, mentre negli altri 9 casi l'effetto è stato del tutto negativo (1). Altrettanto dicasi per due enuretici adulti (N. 54 e 56), uno dei quali con rachischisi e segni sospetti ma non certi di sifilide congenita, l'altro invece senza elementi a favore di una diagnosi di eredolues, nei quali una serie arsenobenzolica per via endovenosa non ha prodotto alcun miglioramento. Con questo non si nega la possibilità di ottenere talvolta la guarigione dell'enuresi mediante la cura antiluetica; a parte infatti il caso già citato, nel quale la cessazione delle minzioni involontarie potrebbe anche non essere stata conseguenza della terapia specifica, essendo sopravvenuta durante una cura praticata molto irregolarmente, diversi casi più dimostrativi sono stati riportati da AA. degni di fede e possono quindi servire a convalidare la possibilità anzidetta. Il fatto però che solo raramente la terapia antiluetica ottenga il risultato desiderato e la conoscenza del comportamento capriccioso dell'enuresi di fronte ai più svariati mezzi terapeutici fa sorgere il dubbio che, anche nei casi favorevoli, il successo sia dovuto semplicemente alle migliorate condizioni generali dell'organismo eredoluetico, seppure non ad un'azione aspecifica del medicamento adoperato (in genere arsenobenzolo).

Migliori risultati che con le cure ipodermiche od endovenose si sono raggiunti con la somministrazione orale di preparati pure dotati di proprietà antiluetiche, quali il mercurio e l'arsenico pentavalente.

Per quanto riguarda quest'ultimo, a dire il vero il successo ottenuto in una parte dei casi trattati non si è potuto sufficientemente controllare per affermare in modo sicuro l'utilità del medicamento; si tratta comunque più spesso di miglioramenti transitori che non di vere guarigioni. Molto più netta invece l'azione del mercurio, sotto forma di calomelano in pillole o cartine da 1-2 centigr., somministrate quotidianamente per 25-40 giorni consecutivi. La cura è stata praticata in una ventina di casi, in sei dei quali il risultato è stato brillante, ottenendosi, in genere già dopo pochi giorni, la cessazione delle minzioni involontarie per un periodo di tempo più o meno lungo ed anche definitivamente; in altri due casi il risultato favorevole non si è potuto controllare. Non tutti i soggetti che si sono avvantaggiati della cura sono degli eredoluetici accertati mentre — fatto questo interessante per l'interpretazione dei risultati ottenuti — in uno dei pazienti guariti col calomelano, figlio di luetici ignorati, la precedente cura specifica, consistente in iniezioni di un preparato bismutico di provata efficacia, non aveva sortito alcun effetto (Tab. III, N. 3).

Tali osservazioni sono a mio parere sufficienti per infirmare il valore di una dimostrazione ex adjuvantibus che Arcangeli attribuiva ai successi della terapia orale con calomelano, facendone un argomento per sostenere l'eziologia luetica dell'enuresi notturna. E' da ritenere piuttosto che i vantaggi ottenuti in una parte dei casi sottoposti alla terapia in questione

---

(1) Non possiamo dare molta importanza, da questo punto di vista, al caso n. 31, nel quale si è avuto un miglioramento dopo alcune iniezioni di un preparato che, ad un debole potere antiluetico, associa un'azione generale ricostituente.



siano dovuti ad un meccanismo del tutto aspecifico: non si spiegherebbe altrimenti perchè una cura orale certamente assai blanda ottenga spesso e rapidamente risultati che invano si attendono, almeno nella maggioranza dei casi, dalle cure antiluetiche meglio condotte e più a lungo protratte. Forse il calomelano esplica un'azione capace di modificare il meccanismo della minzione per mezzo delle sue proprietà diuretiche; è noto infatti come anche con altre sostanze diuretiche (p. es. la diuretina) si ottengano talora, con opportune dosi, favorevoli risultati nella cura dell'enuresi notturna.

Comunque, quale che sia il suo modo di agire, resta praticamente acquisito che la terapia orale con piccole dosi di calomelano rappresenta uno dei mezzi più raccomandabili nel trattamento degli enuretici, sia per la frequenza dei risultati favorevoli che per il facile uso e la buona tolleranza del medicamento adoperato.

★★

Le conclusioni che possono trarsi dallo studio analitico degli enuretici collimano con quelle già dedotte dall'attenta considerazione dei dati statistici.

Crediamo pertanto di poter riaffermare che l'enuresi notturna non va considerata come un sintoma specifico, espressione di un'infezione luetica in evoluzione, benchè la sifilide congenita stia spesso — ma non necessariamente — alla base del disturbo urinario, attraverso un meccanismo molto probabilmente indiretto, e cioè per una minorazione generale dell'organismo, nel senso soprattutto di una aumentata labilità neurovegetativa.

Questo deve condurre in pratica a ricercare la sifilide congenita in ogni enuretico, allo stesso modo che tale ricerca viene consigliata nei soggetti che mostrano ad esempio un dismorfismo dentario non caratteristico per l'eredolues, od un'alopecia areata: anche in quest'ultimo caso il disturbo neurotrofico dal quale la manifestazione clinica dipende può mettere sulla strada di una sifilide congenita pur non rappresentando, secondo l'accezione di gran lunga più comune, un sintoma diretto od esclusivo di tale malattia.

Indipendentemente poi da una connessione o meno con l'eredolues appare consigliabile nell'enuresi notturna un tentativo terapeutico con calomelano per via orale, di cui abbiamo visto i frequenti successi, come pure la ricerca di eventuali deviazioni del pH urinario, la cui correzione può portare al miglioramento ed alla scomparsa del disturbo della minzione.

#### RIASSUNTO

Dopo un breve cenno sulla fisiopatologia della minzione, l'A. riporta succintamente le diverse opinioni finora espresse sulla genesi dell'e. n., soffermandosi a considerare soprattutto gli argomenti pro e contro l'origine eredoluetica dell'affezione. Espone poi i risultati delle proprie indagini statistiche e dello studio analitico di 58 enuretici, concludendo che la frequenza notevolmente maggiore dell'e. n. negli eredoluetici (come pure negli appartenenti a famiglie tbc.) rispetto ai soggetti sani, mentre rende consiglia-



bile la ricerca di un'eventuale sifilide congenita in ogni enuretico, non rappresenta tuttavia una prova dell'asserita natura strettamente e direttamente fuetica dell'e. n. Questa deve considerarsi piuttosto espressione di uno stato generale di labilità neurovegetativa, la quale a sua volta può dipendere oppur no dalla sifilide congenita.

Consiglia infine lo studio del pH urinario, spesso alterato negli enuretici e la cui correzione può portare alla guarigione dell'enuresi, come pure la terapia orale con piccole dosi di calomelano che, con un meccanismo certo non specifico, ottiene in parecchi casi un facile e brillante successo.

#### BIBLIOGRAFIA

Ampie indicazioni bibliografiche possono trovarsi nei seguenti lavori:

CORBILLON. *Contribution à l'étude de l'énurésie dans ses rapports avec l'hérédosyphilis*. Thèse de Paris, 1932, Legrand Edit.

FUMI e SERRA. *Contributo allo studio dell'enuresi infantile*. *Pediatrics*, 45, 673, 1937.

LIEVRE. *Etiologie de l'incontinence nocturne d'urine*. Thèse de Paris, 1935, Le François Edit.

Confrontare inoltre:

ARCANGELI. *Clinica della sifilide ereditaria*. Ed. Pozzi, Roma, 1938.

BAIZE. *Etiologia e trattamento dell'enuresi*. *La Medic. Internaz.*, XLVII, 1.

COMBY. *Les causes et traitements de l'énurésie nocturne*. *Les Scienc. médic.*, 1932.

GRAFE. *Rec. Zentr. f. Haut u. Ges. Krankh.*, 64, 693, 1940.

HISSARD. *La fréquence de l'énurésie chez les hérédosyphilitiques*. *Bull. Soc. Franç. Derm. Syph.*, 39, 586, 1932.

LEREDDE. *La syphilis héréditaire*. Maloine Edit., Paris, 1925.

MEYER. *Enurésie et syphilis*. *Journ. Méd. Chir. prat.*, 1933.

PARAF. *Etiologie et thérapeutique de l'énurésie*. *Bul. Soc. med. Hôpit.*, Paris, 25 aprile 1932.

PINARD. *L'énurésie, son étiologie*. *Paris Méd.*, 1934.

PINARD e CORBILLON. *Valeur diagnostique et pronostique de l'énurésie*. *Bull. Soc. médic. Hôp. Paris*, 25 aprile 1932.



## II.

OSPEDALE MAGGIORE DELLA CARITÀ ED OPERE PIE RIUNITE DI NOVARA  
PRIMA DIVISIONE MEDICA  
Primario: Prof. P. PIETRA

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA E LABORATORIO DI RICERCHE CLINICHE  
Direttore: Prof. U. CLERICI-BAGOZZI

**Studio ematochimico nel tifo addominale  
durante la vaccinoterapia endovenosa.**

Dott. TIZIANO FORMAGGIO

*(Continuazione e fine; vedi numero precedente).*

DISCUSSIONE DEI RISULTATI

Dalla osservazione delle tabelle e dalle curve riportate si può rilevare subito quanto segue: la vaccinoterapia non è una pratica che apporti al chimismo del sangue uno squilibrio di tutti i suoi componenti; infatti da quanto risulta dalle nostre ricerche, non agisce che entro limiti ristretti per alcuni costituenti (colesterolo, per es.), indifferentemente per altri (calcio), modificando invece profondamente altri composti ancora (polipeptidi).

Se prendiamo in considerazione il comportamento della *colesterolemia* vediamo subito che le nostre ricerche portano una conferma ai risultati ottenuti da Recchia, in quanto che anche noi alla fine della defervescenza della reazione vaccinica, nella maggior parte dei casi, abbiamo riscontrato un elevarsi del tasso del colesterolo, ma noi abbiamo inoltre constatato che tale aumento non è che di breve durata, poichè successivi prelievi hanno messo in evidenza una diminuzione fino al livello precedente. Ogni ulteriore introduzione di vaccino è seguita da una analoga fluttuazione del tasso del colesterolo, vale a dire: aumento, subito dopo la defervescenza, della colesterolemia che discende successivamente ai valori di partenza.

Questa fluttuazione del tasso del colesterolo può prestarsi ad una dupli-



ce interpretazione, riconoscendole come causa determinante o una specifica attività del vaccino nel senso di aumentare il tasso del colesterolo attivando gli organi che presiedono alla sintesi di questo lipide, o uno stimolo indotto dal vaccino sugli organi funzionanti da serbatoio; comunque sia però, questo aumento equivale ad una momentanea e fugace immissione in circolo di colesterolo che poi andrebbe lentamente esaurendosi. Qualsiasi interpretazione si voglia dare al fatto constatato questo ci porta a concludere per un effetto antitossico (almeno teoricamente) esplicato dal vaccino attraverso questo incremento della colesterolemia, se non gli si vuole attribuire però un significato completamente opposto attribuendo tale aumento ad una modificazione chimica dell'organismo tendente a neutralizzare le sostanze batteriche introdotte rapidamente in circolo con il vaccino stesso.

Il tardivo riportarsi della colesterolemia a livelli normali, sia nei casi nei quali un'unica introduzione di vaccino è stata sufficiente a stroncare l'andamento febbrile, come quelli nei quali per contro si è dovuto ricorrere a più somministrazioni, deve essere attribuito non già ad un effetto della vaccinoterapia, quanto piuttosto il riprendersi di attività organiche, che si manifestano a convalescenza inoltrata.

Confrontando questi risultati con le modificazioni che si riscontrano in soggetti non sottoposti a vaccinoterapia, si osserva un più rapido ristabilirsi della colesterolemia in limiti normali nei soggetti vaccino-trattati che non negli altri.

Per quanto riguarda la crisi ipercolesterolemica riscontrata da vari AA. (Chauffard, Secchi, ecc.) nel corso della infezione eberthiana, possiamo dire che non abbiamo riscontrato nessun criterio di apprezzamento di questa crisi nella maggioranza dei nostri casi, per quanto in qualche caso un prelievo ha dato un reperto di un tasso di colesterolo notevolmente elevato rispetto ai precedenti ed ai successivi, tale prelievo si può interpretare, con qualche riserva, come fatto al momento della crisi ipercolesterolemica, essendo state escluse rigorosamente tutte le eventuali cause di errore.

Nessuna importanza può essere attribuita dal lato prognostico all'aumento della colesterolemia dopo l'introduzione di vaccino, nè tale aumento ci dà qualche criterio per la valutazione dei poteri di difesa dell'organismo, in quanto che tale reazione si può avere anche quando la malattia evolve ad esito infausto (Caso XI).

Lo stato funzionale dei vari organi ed apparati non pare modifichi l'andamento della colesterolemia, nè si può attribuire una mancata reazione colesterolemica dopo il vaccino ad un certo grado di insufficienza epatica (come potrebbe sembrare dal caso IV, nel quale elementi clinici ed anamnestici deponevano per un certo grado di insufficienza epatica), in quanto si verifica lo stesso fatto anche nel caso X in cui tali condizioni sono da escludere.

Nei casi di controllo, vale a dire in quei soggetti non tifosi nei quali abbiamo provocato la reazione termica con la somministrazione dello stesso vaccino, la colesterolemia ha il seguente andamento: aumento del colesterolo costantemente riscontrato nel brivido, diminuzione ad un livello inferiore a quello iniziale all'acme; nella apiressia successiva, a differenza di quan-



to si osserva nei tifosi, tale diminuzione si mantiene pressochè invariata, non raggiungendo i valori di partenza che a notevole distanza dal brivido.

La *polipeptidemia* ha un andamento altrettanto uniforme, ma inverso rispetto a quello del colesterolo. Alla introduzione di vaccino segue costantemente un innalzamento del tasso dei polipeptidi fino a valori talvolta notevoli per discendere talora rapidamente, talora più lentamente ed in tempi successivi, a valori vicini alla norma. Mentre per il comportamento del colesterolo non abbiamo riscontrato nessuna caratteristica riferibile allo stato dei vari organi, per i polipeptidi abbiamo potuto constatare che mentre la loro eliminazione è rapida, talora rapidissima, in soggetti a fegato e reni integri, il loro tasso raggiunge valori elevatissimi rispetto a quelli di partenza quando si abbia qualche segno di sofferenza epatica tale elevazione segue talora un netto aggravarsi della sintomatologia clinica (Caso XI), o un perdurare della sintomatologia morbosa anche in periodo di quasi apiressia, senza però giungere ad un sicuro rapporto di causalità, nel senso di ritenere l'elevato tasso polipeptidemico come conseguenza del perdurare della sintomatologia morbosa o come causa della stessa.

I massimi di polipeptidemia li abbiamo riscontrati quasi costantemente coincidenti con la fine del secondo settenario ed in genere tra il secondo e il terzo e ciò in relazione ai motivi più sopra accennati.

La eliminazione dei polipeptidi è talora rapidissima tanto che abbiamo potuto vedere (Caso VIII) un abbassamento della polipeptidemia ventiquattro ore dopo l'introduzione di vaccino a valori inferiori ai precedenti, di perfetto accordo con la sintomatologia clinica e con l'andamento della temperatura. Per renderci conto di trovarci effettivamente davanti ad una rapida eliminazione e non ad una mancata formazione, d'altra parte irrealistica, alla successiva introduzione di vaccino abbiamo praticato un prelievo alla fine della defervescenza (cercando naturalmente di evitare nel paziente un aumento della polipeptidemia dovuto ad altre cause), sempre nella stessa giornata, che ha messo in evidenza un aumento marcato della polipeptidemia, che dieci ore dopo fu riscontrata notevolmente diminuita.

Le condizioni generali non si può dire che fossero in tutti i casi in relazione con l'andamento della polipeptidemia, ma abbiamo già visto l'interpretazione da noi data a questo fatto, perchè il riscontro di una iperpolipeptidemia elevata ci mette di fronte in via di presunzione solo alla constatazione che nel sangue siano aumentate scorie tissulari in quantità ed in qualità abnormi che contribuiscono in parte a determinare il quadro tossiemico.

La *calcemia* non ha un andamento caratteristico in quanto che si constata talora un lieve aumento, talora una lieve diminuzione. Ad ogni modo, per quanto risulta dalle nostre ricerche, non è attribuibile nessuna manifestazione funzionale e clinica ad una modificazione del calcio ematico, in quanto che la vaccinoterapia non sembra interferire sui complessi sistemi calcio-regolatori determinando squilibri tali da turbare le normali funzioni organiche legate al metabolismo degli ioni calcio.



## CONCLUSIONI

Brevemente le nostre conclusioni possono essere così riassunte:

La vaccinoterapia non è sempre attuabile, ma oltre alle cause che la controindicano in maniera assoluta, è attuabile soltanto in quei casi in cui si sia certi di una buona funzionalità epatica e renale, applicandola prudentemente anche in quei casi in cui sono apparentemente lievi le alterazioni clinicamente apprezzabili degli organi interni, non soltanto per le sue immediate conseguenze, quanto per gli effetti a distanza, poichè se l'organismo sopporta un abnorme accumulo di scorie per un breve periodo, se queste non vengono eliminate agiscono sempre più intensamente e profondamente con effetti sempre più dannosi. Forse anche alcune complicazioni a distanza potrebbero *in parte* essere attribuibili a ciò, tenuto conto delle altre condizioni che possono interferire e soprattutto le condizioni cardio-vascolari. Nessun criterio per controindicare l'applicazione della terapia vaccinica, in rapporto al quadro biochimico, è dato dal presentarsi della sintomatologia morbosa con particolare gravità (profondo stato stuporoso, delirio, agitazione, ecc.).

Dalla nostra osservazione di casi ematochimicamente seguiti non possiamo arrivare a conclusioni assolute e incontrovertibili, ma possiamo certo concludere nel giudicare, sotto l'aspetto da noi fatto oggetto di studio, che la vaccinoterapia endovenosa è una pratica terapeutica applicabile con una certa prudenza, riconoscendole, solo se applicata con giusti criteri, qualche reale utilità clinica, utilità che se per qualche caso è di indiscutibile valutazione, in altri non dà gli stessi risultati.

Dalla conoscenza delle modificazioni ematochimiche proprie dell'infezione nei suoi vari periodi e delle modificazioni indotte dalla vaccinoterapia, si potrebbe forse giungere ad un criterio per la valutazione del momento più opportuno per intervenire con tale terapia, ma questa discussione esula dall'indole del nostro studio.

Le modificazioni ematochimiche sono tali, ferme restando le condizioni di perfetta funzionalità degli organi emuntori e disintossicanti, da essere prontamente reversibili, qualora stiano ad indicare una modificazione tossiemica (polipeptidi); non sono durature, ma il loro momentaneo aumento non può essere che benefico all'organismo (colesterolo); inoltre non si notano modificazioni notevoli degli altri costituenti chimici del sangue (calcio).

L'insorgenza di complicanze non è spiegabile con nessuna delle modificazioni chimiche da noi riscontrate nel sangue: nè al rapido miglioramento talora clinicamente riscontrabile corrisponde un analogo miglioramento delle condizioni ematochimiche.

Ad ogni introduzione di vaccino si ha da parte dell'organismo una reazione uguale per modalità ed intensità (entro i limiti concessi dai mezzi di ricerca da noi seguiti), pur usando successivamente dosi crescenti di vaccino, per cui ci sembra logico concludere che qualora sia necessario ricorre-



re a ripetute introduzioni di vaccino, non c'è ragione, per timore di provocare reazioni troppo intense, di ripetere le stesse dosi.

Analogamente si può affermare che non si debba ulteriormente insistere con la vaccinoterapia quando si abbia avuto ad una prima introduzione di vaccino una reazione dannosa troppo intensa e di lunga durata non seguita da apprezzabile miglioramento clinico.

### RIASSUNTO

L'A. in quindici ammalati di ileo-tifo trattati con vaccinoterapia endovenosa studia il comportamento del colesterolo, del calcio, e dell'indice di polipeptidemia, osservando le modificazioni determinate sia immediatamente dopo che a distanza di tempo dalla introduzione di vaccino, sino a convalescenza inoltrata.

Dopo avere discusso il significato fisiopatologico dei costituenti sanguigni presi in esame, delle loro variazioni nel decorso della malattia e in rapporto alla terapia adottata, conclude, basandosi sui risultati ottenuti dalle sue ricerche (invariabilità del calcio, colesterolo aumentato transitoriamente a seguito dell'introduzione del vaccino, polipeptidi aumentati notevolmente in modo duraturo quando esistono alterazioni epato-renali), che la vaccinoterapia debba essere attuata sempre dopo avere escluso la presenza di gravi alterazioni epato-renali.

Con questo criterio si può essere certi che le modificazioni ematochimiche indotte dal vaccino sono di breve durata, di uguale intensità pur usando il vaccino a dosi crescenti, che non sono tali da spiegare eventuali complicazioni, ma, d'altra parte, tali modificazioni non permettono di spiegare il miglioramento clinico riscontrabile.

### BIBLIOGRAFIA

- ANTONELLI A. *Contributo alla vaccinoterapia sistematica nei malati di infezione tifoidea.* Il Policlinico, Sez. Prat., XLIV, 209, 1937.
- BATTILORO M. *Studio sperimentale sulla polipeptidemia in vari stati di narcosi.* Soc. Nap. di Chir., Seduta del 29 novembre 1939.
- BENEDETTI G. *La polipeptidemia nelle malattie del sangue e nelle malattie del fegato.* Arch. Pat. Clin. Med., XVI, 363, 1936.
- BUTTURINI U. *Attualità cliniche dell'ileo-tifo.* Giorn. Clin. Med., XXIII, 684, 1942.
- CHIANCA L. *Sul potere colesterinolitico del siero di sangue.* La Rif. Med., LVI, 1321, 1940.
- CINI M. *Sul dosaggio dei polipeptidi del siero per via colorimetrica.* Giorn. Veneto Sc. Med., IX, 456, 1935.
- CONDORELLI. *Tecnica microchimica applicata alle ricerche biologiche e cliniche.* Ed. V. Idelson, Napoli, 1931.
- CRISTOL P. *Précis de Chimie Biologique Médicale.* Masson, Paris, 1935.



- CROSCA A. *Sulla variazione delle proteine, dell'azoto incoagulabile, della pressione oncologica del siero di sangue degli ammalati di tifo.* Giorn. Clin. Med., XXII, 848, 1941.
- CUGNINI I. *La polipeptidemia nelle malattie infettive.* Arch. Pat. Clin. Med., XXI, 577, 1939.
- DI BENEDETTO V. *Contributo alla vaccinoterapia endovenosa nell'infezione tifoidea.* Sett. Med., II, 43, 1942.
- DUVAL, ROUX, GOIFFON. *Saggio sulla intossicazione da polipeptidi.* La Presse Méd., XLII, 1783, 1934.
- FERRATA A. *Terapia vaccinica nelle malattie infettive.* Atti XL Congr. Soc. It. Med. Int., 207, 1934.
- FIESCHI A. *Proposta dello studio della curva polipeptidemica da carico come prova funzionale dello stomaco e del fegato.* Accademia Med. Lomb., Seduta de' 26 maggio 1939.
- FIESSINGER, OLIVIER, HERBAIN. *Les Diagnostics Biologiques.* Ed. Maloine, Paris, 1938.
- FROLA E. *La lipemia a digiuno e la curva lipemica da carico di colesterina nella febbre tifoide.* Pol. Sez. Med., XL, 376, 1933.
- FRUGONI C. *Diagnostica funzionale.* Ed. Wassermann, Milano, 1940.
- GAISBOROUGH H. *L'importanza del colesterolo nello stato di salute e di malattia.* Proc. of the Royal Soc. of Med., giugno 1935.
- GANGITANO F. *La polipeptidemia nello shock sperimentale traumatico.* Boll. Soc. It. Biol. Sper., X, 444, 1940.
- GUZZI L., GUZZI PIOLA L. *La polipeptidemia nella polmonite lobare.* Atti Soc. Lomb. di Med., VI, 691, 1938.
- LAROCHE F., GRIGAUT P. *Il colesterolo e i suoi derivati nell'organismo.* Press. Méd., XLII, 1905, 1934.
- LARIZZA P. *Studio sull'azoto dei polipeptidi del sangue. Significato fisiopatologico ed importanza clinica e diagnostica dei polipeptidi del sangue.* Gazz. Osped., 59, 831, 1938.
- LOCASCIO P. *I polipeptidi del sangue.*  
Nota I. *Metodi di dosaggio e significato fisiopatologico.* Diagn. e Tecn. di Lab., VII, 22, 1937.  
Nota II. *Loro significato e importanza in patologia.* Ibidem, 248.
- LOEPER M., LEMAIRE A., LESURE A. *Il potere colesterinolitico del siero umano normale e patologico.* C.R. Soc. de Biol., 98, 101, 1928.
- MAIOLO M. *La colesterina nel sangue in diversi stati morbosi.* Folia Medica, IV, 505, 1920.
- MANZINI C. *A proposito delle polipeptidemie in diversi stati morbosi.* Arch. Pat. Clin. Med., XVIII, 90, 1938.
- MANZINI C. Citato da CUGNINI.
- MARINO S. *Contributo allo studio della colesterina.* Policlinico, Sez. Med., XXIV, 16, 1927.  
Id. *Id. id.* Policlinico, Sez. Med., XXXVII, 9, 451, 1930.
- MESSINI M., TOBIA A. *Contributo allo studio della vaccinoterapia endovenosa nel tifo.* Policlinico, Sez. Prat., XLVIII, 1483, 1941.
- MATTIOLI M. *Recenti studi sul tifo.* La Rif. Medica, LVI, 983, 1940.



- PELLEGRINI G. *La vaccinoterapia endovenosa nel tifo*. Atti XL Congr. Soc. Ital. di Med. Int., 70, 1934.
- PIRAINO A. *I problemi clinici della vaccinoterapia endovenosa nel tifo*. Riv. Sanit. Sic., 1092, 1936; 715, 1937.
- PELLEGRINI M. *La vaccinoterapia endovenosa nell'infezione eberthiana. (Ricerche clinico-biologiche sul meccanismo d'azione)*. Sett. Med., XXIX, 1149, 1941.
- RECCHIA F. *Variazioni chimiche e fisiche del siero di sangue dei tifosi in rapporto alla terapia vaccinica*. Nota I: Glicemia, cloruremia, colesterinemia. Policlinico, Sez. Med., XLVI, 371, 1939. Nota II: Comportamento delle frazioni proteiche. Ibidem, 502. Nota III: Variazioni chimico-fisiche. Policlinico, Sez. Med., XLVIII, 320, 1940.
- RETTANNI G. *Ricerche sulla polipeptidemia dei tifosi*. Arch. Ital. Fisiop. Clin. del Ric., VIII, 333, 1937.
- ROGER H. *Il colesterolo*. Pres. Méd., XLVI, 1731, 1938.
- RONDONI P. *Elementi di biochimica. Chimica fisiologica e patologica*. U.T.E.T., Torino, 1942.
- SALMON F. *La polipeptidemia nel cancro*. Riv. Clin. Med., XXXVIII, I, 1937.
- SANTARSIERO R. *Contributo allo studio del ricambio colesterinico*. Arch. Pat. Clin. Med., XX, 84, 1939.
- SCHIAPPOLI e VALASTRO. *L'equilibrio cloro-azotemico nel decorso della febbre tifoide*. Min. Med., XXXII, 482, 1941.
- SCHÖNHOLZER G. *Sul potere colesterinolitico*. Schweiz. Mediz. Wchs., 50, 1288, 1939.
- SECCHI. Citato da FROLA.
- TABANELLI F. *Studi sulla polipeptidemia degli ustionati*. Atti e Mem. Soc. Lomb. di Chir., V, 1369, 1937.
- TRAINA. Citato da RECCHIA. *Pediatra*, 975, 1931.
- VERATTI E. *Patologia Generale*. Vallardi, Milano, 1938.
- ZIRONI A. *La cura vaccinica per via endovenosa del tifo e della febbre ondulante*. Boll. I.S.M., XVIII, 186, 1939.

---

**Diritti di proprietà riservata** — L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel POLICLINICO o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte. L'EDITORE.



# "IL POLICLINICO",

## SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

### PREZZI D'ABBONAMENTO ANNUO AL « POLICLINICO » PER L'ANNO 1943

Singoli:		Italia Estero		Cumulativi:		Italia Estero	
(1)	ALLA SOLA SEZIONE PRATICA (settimanale)	L. 100	L. 145	(2)	ALLE DUE SEZIONI (pratica e medica) . . .	L. 155	L. 210
(1-a)	ALLA SOLA SEZIONE MEDICA (mensile) . . .	L. 70	L. 80	(3)	ALLE DUE SEZIONI (pratica e chirurgica)	L. 155	L. 210
(1-b)	ALLA SOLA SEZIONE CHIRURGICA (mensile) .	L. 70	L. 80	(4)	ALLE TRE SEZIONI (prat., med. e chir.) .	L. 200	L. 275
Un numero separato della SEZIONE MEDICA o della CHIRURGICA L. 7; della PRATICA L. 5.							

## SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI. — I. - E. PULITANÒ: *Trasfusioni di sangue di datori ipertesi, sopportabilità e azione sulla pressione arteriosa, considerazioni sulla patogenesi dell'ipertensione.* — II. - B. BABUDIERI: *Ricerche serologiche sulla frequenza delle infezioni da leptospire in risaia.*

## LAVORI ORIGINALI

### I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA E TERAPIA MEDICA  
DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA  
Direttore: Prof. CESARE FRUGONI

### **Trasfusioni di sangue di datori ipertesi, sopportabilità e azione sulla pressione arteriosa. Considerazioni sulla patogenesi dell'ipertensione.**

Dott. EUSEBIO PULITANÒ assistente vol.

Il grande sviluppo che ha assunto la trasfusione di sangue in questi ultimi tempi, fa sì che si offra all'utilizzazione anche il sangue che talora si ottiene da salassi terapeutici, in modo particolare di ipertesi. Nell'ipertensione arteriosa il salasso, benchè non porti ad una effettiva riduzione dei valori pressori pur tuttavia riesce utile sulla sintomatologia soggettiva dei pazienti (cefalea, capogiro, senso di pesantezza al capo, ecc.).

E di questi vantaggi del resto ben noti, noi ci siamo convinti attraverso una lunga pratica che da tempo andiamo facendo in Clinica, dove numerosi ritornano spontaneamente gli ipertesi per ripetere il salasso quando ricompaiono o si accentuano i noti disturbi. Da molto tempo noi utilizziamo il



sangue di questi salassi terapeutici, sangue proveniente da soggetti per il resto sani, spesso leggermente iperglobulici e con azotemia normale; del resto anche l'azotemia è aumentata, come ha visto Corelli, il sangue è praticamente bene sopportato nel ricevitore.

Avendo a disposizione, come si è detto, vari di questi soggetti, abbiamo voluto, anche per consiglio di Corelli, controllare la sopportabilità di questo sangue, e l'azione sulla pressione arteriosa del ricevitore.

Dal complesso dei nostri dati cercheremo poi di fare alcune osservazioni nei riguardi della patogenesi dell'ipertensione stessa.

★★

Per il prelevamento e la conservazione del sangue abbiamo seguito la tecnica abituale della nostra Clinica; ricordiamo che al momento del prelevamento di sangue il datore deve essere a riposo e a digiuno, evitando così quelle reazioni inerenti alla presenza nel sangue di prodotti della fatica e della digestione non ancora completamente resi assimilabili.

Il sangue al momento del prelevamento veniva stabilizzato ovvero reso incoagulabile per la maggior parte con il novotrans (Corelli), che essendo a base di iposolfiti associa così all'azione anticoagulante un'azione disintossicante e desensibilizzante. In tale modo la percentuale delle reazioni post trasfusioni è minore che con il sangue citratato.

Per la trasfusione dei nostri casi, come correntemente noi facciamo in Clinica, ci serviamo abitualmente di sangue dello stesso gruppo sanguigno e specialmente quando trattasi di emopatie.

#### SOPPORTABILITÀ DEL SANGUE DEGLI IPERTESI

La sopportabilità immediata o tardiva del sangue di ipertesi è come quella del sangue dei soggetti normotesi e così pure i benefici ottenuti nei nostri pazienti, momentanei o persistenti a seconda della malattia, sono praticamente gli stessi di quelli che si hanno con trasfusioni di sangue di datori normotesi.

La maggior parte dei pazienti, avvertiva, un senso di benessere, di ripresa in forza, di maggior appetito, di euforia, e spontaneamente desideravano nuove trasfusioni.

E di soddisfazione vedere come pazienti defedati, spossati, dopo poche trasfusioni, riprendere del vigore, alzarsi dal letto al quale erano prima costantemente legati.

La crasi sanguigna di questi pazienti, anemici, ha avuto gli stessi risultati che con la trasfusione di sangue non iperteso e che qui tralascio di riferire. Inconvenienti speciali, se si eccettuino alle volte lieve cefalea, poco dopo dileguatasi, e qualche modesto brivido seguito non costantemente da lieve momentaneo rialzo termico, come del resto si può avere con il sangue di normotesi, non si sono mai verificati.



## AZIONE SULLA PRESSIONE ARTERIOSA

Prima di passare alla discussione sul comportamento della pressione arteriosa dei nostri casi è utile accennare alle attuali concezioni sulla *patogenesi dell'ipertensione arteriosa*.

Già fin dal 1700 Stoll osservava che il polso era teso a filo di ferro durante l'attacco di colica saturnina ed ai primi dell'800 Bright metteva in evidenza il rapporto che intercorreva fra nefropatia e ipertensione.

Successivamente si passò ai rapporti che intercorrono fra arteriosclerosi e ipertensione e si volle vedere in ogni iperteso un arteriosclerotico.

E questo fino al 1896 quando il Forlanini, *vero precursore del concetto moderno dell'ipertensione genuina*, svincolata dalla patologia arteriosclerotica, parla di « protratte o ripetute esagerazioni del tono arterioso » dovuto probabilmente a « processi di lesa secrezione interna di alcuni organi a funzione ipertensiva ».

Nel 1906 Devoto descrive casi di ipertensione senza arteriosclerosi e Huchard nel 1908 parla di casi di arteriosclerosi senza ipertensione.

Successivamente il Pal (1909) riprendendo il concetto del nostro Forlanini, parla di spasmi vascolari, ed il Volhard enuncia la dottrina dello spasmo arterioso di natura tossica per la patogenesi dell'ipertensione che accompagna la glomerulo nefrite acuta, concetto che in un secondo tempo, con il Pal, ha esteso alla cosiddetta « ipertensione pallida » ovvero alla ipertensione cronica maligna nefrosclerotica.

Ormai la concezione della ipertensione genuina, come sindrome autonoma di natura funzionale, oscillante, angiospastica in un primo tempo, a cui succedono secondariamente alterazioni organiche vasali e viscerali (arteriosclerosi) è approvata generalmente da tutti.

★  
★★

Ammesso anche che l'ipertensione arteriosa sia dovuta alla vaso costrizione di natura funzionale in un primo tempo (le alterazioni anatomiche delle arteriole riscontrate da vari istologi rappresenterebbero un'ipertrofia di lavoro della parete arteriosa analoga all'ipertrofia cardiaca, quando aumentano le resistenze periferiche) si è visto che tale costrizione si svolge a carico delle piccole arteriole ovvero del sistema precapillare (Ellis e Weiss) e probabilmente di tutto l'organismo.

★  
★★

In seguito alle attuali conoscenze sulle varie funzioni dei centri neuro vegetativi situati nel mesencefalo ed in particolare nell'ipotalamo, è stata avanzata l'*ipotesi neuro endocrina centrale dell'ipertensione*. Castex e Hahler attribuiscono ogni ipertensione a questi unici fattori centrali. A proposito ricordo quanto Greppi ebbe a dire:



« che questo centro superiore di regolazione, di cui il Leschke è stato tra i più tenaci sostenitori, presiede anche all'equilibrio tensivo del circolo controllando dall'alto il meccanismo vasomotorio nei suoi fattori centrali (centri vasocostrittori e vasodilatatori) e nei suoi fattori periferici (azione simpatico adrenalina) è opinione di molti e si applicherebbe non solo all'equilibrio normale, ma anche al disquilibrio ipertensivo. Un mutamento del livello di tono dei centri superiori mesencefalici potrebbe alterare la bontà della regolazione neuro ormonale con prevalenza delle azioni vasocostrittrici ».

Pende, a proposito dell'ipertensione essenziale parla di « sindrome neuro-endocrina, con predominio del tono dei nervi simpatici vasocostrittori e degli ormoni o di altri metabolici simpaticotropi, angiospartici », per cui ha proposto fin dal 1924 la splanicotomia sinistra, come trattamento di questa malattia.

Vari altri elementi stanno a favore di questo fattore neuroendocrino centrale, e ricordiamo così che nel morbo di Cushing vi è ipertensione arteriosa, mentre al contrario nella cachessia ipofisaria di Simmonds, vi è una netta ipotensione; e ancora nei traumi cranici vi può essere sia un aumento come una diminuzione della pressione arteriosa; altro dato è il non frequente aumento della pressione del liquor negli ipertesi, e così la diminuzione della pressione arteriosa nel sonno. Vari autori danno molta importanza all'iperpituitarismo nella genesi dell'ipertensione; Drouet riferisce casi di ipertensione migliorati con la Röntgenterapia dell'ipofisi, in ipertesi che presentavano un allargamento della sella turcica in rapporto ad iperplasia ipofisaria.



Vari autori hanno cercato se fra i vari componenti del sangue degli ipertesi, vi fossero delle sostanze, siano essere di natura chimica o ormonica che con meccanismo vario, avrebbero un'azione vaso pressoria, e quindi in diretto rapporto con l'ipertensione; *teoria chimico ormonica dell'ipertensione*. Bergmann, Kylin, ecc., con loro ricerche hanno cercato di dimostrare che nè un aumentato contenuto di amino acidi, nè di acido urico, nè la ritenzione di fenoli nel sangue si accompagnano sempre al fattore ipertensivo.

Meyer e Werbe, Kluberg e Schlapp, hanno creduto di trovare nel sangue degli ipertonici un aumento di guanidina la quale sensibilizzerebbe le arterie alle azioni ipertensive normali come ad esempio l'adrenalina; e così Hülse ha voluto vedere nel sangue dei nefritici sostanze sensibilizzanti l'adrenalina. Ma un aumento di guanidina è stato trovato anche in varie altre affezioni morbose senza ipertensione. Altri autori tra cui Bohn, Weissen, Marx, hanno cercato di dimostrare in base a loro ricerche sperimentali nel sangue dei nefritici, sostanze ad azione pressoria, e che secondo Volhard deriverebbero dal tessuto renale e così Lichtwitz pensa che tali sostanze fossero delle amine endogene; altri autori hanno voluto dare importanza al rapporto lecitina e colesterina con aumento della colesterina che si trova spesso negli ipertesi, mentre si sa che ipercolesterinemia vi è in diverse affezioni che non si accompagnano ad ipertensione: nefrosi, epatiti, ecc.



Accenniamo ancora allo squilibrio elettrolitico che vari autori tra cui Zondeck e Kraus hanno trovato negli ipertesi con uno quilibrio del rapporto K/Ca nel senso di una ipocalcemia a cui si contrappone una iperpotassemia.

Più suggestiva è certamente la concezione di *fattori ormonici* che si possono riscontrare nel sangue, siano essi di *origine surrenale* come *ipofisaria, tiroidea, paratiroidea, ghiandole sessuali*, nel determinismo della ipertensione.

Sono soprattutto gli ormoni surrenali quelli che richiamano l'attenzione di molti ricercatori, (*teoria surrenalica del Vaquez*), e così noi conosciamo l'importanza dei surrenalmi, come causa di ipertensione, come ci è noto reperto di iperplasia o adenomi delle surrenali in alcuni casi di nefropatie croniche ipertensive; e nell'ipertensione essenziale cronica, sarebbe stato riscontrato un aumento di sviluppo dei surreni, come anche risulta dai lavori di Heymans su animali sperimentalmente ipertesi.

Varie ricerche sono state fatte per rilevare se nel sangue degli ipertesi vi fosse o non un aumento dell'adrenalina, l'ormone ben conosciuto nella sua azione e che si ricava dalla sostanza midollare dei surreni, e i risultati sono stati contraddittori, in quanto, secondo alcuni autori, l'adrenalina risulta nel sangue arterioso e nell'acme di un accesso ipertensivo; mentre negli stati ipertensivi permanenti non è possibile un aumento di adrenalina di fronte al contenuto di adrenalina nel sangue dei normotesi.

Si comprende però che in questi casi si tratta di minime proporzioni che con i nostri attuali mezzi, si riesce difficilmente a mettere in evidenza, quanto si pensi anche che *l'ormone può essere legato in parte ai globuli rossi* (Koskowski). Però ulteriori ricerche di Korschegg dimostrano, al contrario di quanto sopra, l'aumento del contenuto in adrenalina anche nel sangue venoso sotto forma di una speciale combinazione chimica la cui scomposizione renderebbe l'ormone biologicamente attivo; Crocetta, Viale, hanno anche trovato negli ipertesi un aumento di adrenalina nel sangue e nelle urine.

Notevole importanza ha certamente anche l'ipofisi nel determinismo dell'ipertensione, quando si pensa alle varie endocrinopatie, principalmente ipofisarie che si accompagnano a variazioni pressorie; qui aggiungiamo la dimostrazione di notevoli quantità di alcuni ormoni ipofisari nelle urine degli ipertesi (Kylin). Dall'ipofisi è stato anche ricavato oltre la vasopressina anche un ormone ipotensivo. Inoltre esistono certamente dei rapporti tra ipofisi e surrene (morbo di Cushing). Accenniamo ancora ai rapporti dell'ipertensione con la tiroide (malattia di Flaviani Basedow) con le ghiandole sessuali (ipertensione da menopausa).

A proposito delle paratiroidi occorre ricordare che ad una deficienza di esse come nel caso della tetania, si ha un quadro che ha qualche affinità con l'ipertensione: ipocalcemia, presenza di guanidina nel sangue, stato spastico nella muscolatura liscia vasale.

Ricordiamo ancora che Santenoise e Gardien hanno dimostrato che il pancreas produce la vagotonina, la quale ha azione bradicardica ed ipotensiva (eccitante del parasimpatico) e che Freis ha isolato dal sangue di Kallikrein e padutin ad azione ipotensiva e di origine pancreatica.





Riassunto così il quadro alquanto complesso dell'ipertensione nei suoi vari aspetti, *il compito che abbiamo anche voluto prefiggerci in questo nostro lavoro è quello inerente alla esistenza o non nel sangue proveniente da datori ipertesi di sostanze ad azione ipertensiva.*

Numerosi sono stati i ricercatori che hanno voluto vedere questa o quella sostanza pressoria contenuta o legata ad uno dei componenti del sangue stesso, e discordi sono i pareri ed i risultati, per cui noi abbiamo creduto fare trasfusioni di sangue e non dei suoi componenti, di datori ipertesi.

Già Bernal nel 1934 aveva voluto trasfondere in un normoteso cc. 300 di sangue proveniente da un datore iperteso osservando nel primo subito a trasfusione ultimata, un aumento della pressione massima da 136 a 159 per ricadere subito dopo pochi minuti a 126 mm. Kahler ha rilevato anche modesto aumento pressorio nel ricevitore con trasfusione di sangue di datore iperteso. Lucherini ha praticato in una paziente affetta da morbo di Addison trasfusione di sangue proveniente da iperteso essenziale, ottenendo un aumento della pressione.

Dogliotti in seguito ad una trasfusione di sangue puro ha rilevato nel ricevitore un aumento della pressione Mx. di 16 mm. e della pressione minima di 10 mm.

Al contrario altri autori non trovarono alcun aumento pressorio in seguito a qualche singola trasfusione con sangue iperteso; altro autore ancora (Hoest) ha rilevato che dopo trasfusione di sangue normale in un iperteso si aveva in questo una diminuzione della pressione.



Dato questi pareri discordi abbiamo eseguito una serie di trasfusioni con sangue di datori ipertesi, onde cercare di portare qualche contributo a questo importante problema.

#### CASISTICA

Caso I. — Grave anemia da ulcera gastrica. G. Enrico.

Prima trasfusione con cc. 300 di sangue di datore ipertonico con pressione di Mx. 250, Mn. 170. I valori pressori ottenuti sono stati i seguenti:

Prima della trasfusione		Subito dopo la trasfu- sione	dopo 15 m'	dopo 30 m'	dopo 1 h	dopo 2 h	dopo 5 h
Mx	100	125	120	120	110	115	105
Mn	60	70	70	65	55	70	60



Seconda trasfusione con cc. 300 di sangue di datore arteriosclerotico con pressione di Mx. 230, Mn. 110. I valori pressori ottenuti sono stati i seguenti:

Prima della trasfusione		Subito dopo la trasfusione	dopo 15 m'	dopo 30 m'	dopo 1 h	dopo 2 h	dopo 3 h	dopo 15 h
Mx	96	120	115	110	100	110	110	110
Mn	58	65	60	70	65	70	70	60

Terza trasfusione con cc. 400 di sangue di datore arteriosclerotico con pressione di Mx. 195, Mn. 125. I valori pressori ottenuti sono stati i seguenti:

Prima della trasfusione		Subito dopo la trasfusione	dopo 15 m'	dopo 30 m'	dopo 1 h	dopo 2 h	dopo 3 h	dopo 6 h	dopo 12 h	dopo 20 h
Mx	102	122	115	110	105	110	115	125	115	105
Mn	65	70	70	65	65	70	60	70	70	65

Quarta trasfusione con cc. 400 di sangue di datore normoteso. I valori pressori ottenuti sono stati i seguenti:

Prima della trasfusione		Subito dopo la trasfusione	dopo 15 m'	dopo 30 m'	dopo 1 h	dopo 2 h	dopo 3 h
Mx	90	95	100	100	100	95	90
Mn	55	60	70	60	60	70	60

Quinta trasfusione con 200 cc. di sangue di datore normoteso. I valori ottenuti sono stati i seguenti:

Prima della trasfusione		Subito dopo la trasfusione	dopo 15 m'	dopo 30 m'	dopo 1 h	dopo 2 h
Mx	100	110	110	105	105	105
Mn	60	70	70	70	75	70



Caso II. — Leucemia mieloide. C. Vincenzo.

Prima trasfusione con cc. 300 di sangue di datore arteriosclerotico con pressione di Mx. 240, Mn. 120. I valori pressori ottenuti sono stati i seguenti:

Prima della trasfusione		Subito dopo la trasfu- sione	dopo 15 m'	dopo 30 m'	dopo 1 h	dopo 2 h	dopo 3 h	dopo 14 h
Mx	135	150	145	135	130	130	130	135
Mn	85	105	95	90	80	85	70	70

Seconda trasfusione con cc. 200 di sangue di datore arteriosclerotico con pressione di Mx. 195, Mn. 90. I valori ottenuti sono stati i seguenti:

Prima della trasfusione		Subito dopo la trasfu- sione	dopo 15 m'	dopo 30 m'	dopo 1 h	dopo 2 h	dopo 3 h
Mx	130	135	145	130	125	125	135
Mn	80	80	75	75	70	70	80

Terza trasfusione con cc. 200 di sangue da datore normoteso. I valori ottenuti sono stati i seguenti:

Prima della trasfusione		Subito dopo la trasfu- sione	dopo 15 m'	dopo 30 m'	dopo 1 h	dopo 2 h
Mx	140	140	130	135	140	135
Mn	90	90	85	90	90	90

Quarta trasfusione con cc. 200 di sangue di datore normoteso. I valori ottenuti sono stati i seguenti:

Prima della trasfusione		Subito dopo la trasfu- sione	dopo 15 m'	dopo 30 m'	dopo 1 h	dopo 2 h
Mx	130	140	140	140	135	135
Mn	90	90	95	95	90	90



Caso III. — Leucemia emocitoblastica. G. Mario.

Prima trasfusione con cc. 250 di sangue di datore ipertonico con pressione di Mx. 190, Mn. 130. I valori ottenuti sono stati i seguenti:

Prima della trasfusione		Subito dopo la trasfusione	dopo 15 m'	dopo 30 m'	dopo 1 h
Mx	95	100	90	95	90
Mn	55	60	55	50	55

Seconda trasfusione con cc. 250 di sangue di datore arteriosclerotico con pressione di Mx. 220, Mn. 115. I valori ottenuti sono stati i seguenti:

Prima della trasfusione		Subito dopo la trasfu- sione	dopo 15 m'	dopo 30 m'	dopo 1 h	dopo 2 h	dopo 3 h
Mx	85	90	85	85	90	85	85
Mn	45	55	50	55	60	55	55

Terza trasfusione con cc. 250 di sangue di datore iperglobulico, iperteso, azotemico, con pressione di Mx. 220, Mn. 150. I valori ottenuti sono stati i seguenti:

Prima della trasfusione		Subito dopo la trasfusione	dopo 15 m'	dopo 30 m'	dopo 1 h
Mx	125	130	133	130	130
Mn	90	60	65	60	60

Quarta trasfusione con cc. 200 di sangue di datore normoteso. I valori ottenuti sono stati i seguenti:

Prima della trasfusione		Subito dopo la trasfusione	dopo 15 m'
Mx	135	125	130
Mn	65	60	65



Caso IV. — Leucemia mieloide. G. Antonio.

Prima trasfusione con cc. 300 di sangue di datore arteriosclerotico con pressione di Mx. 215, Mn. 115. I valori ottenuti sono stati i seguenti:

Prima della trasfusione		Subito dopo la trasfusione	dopo 15 m'	dopo 30 m'	dopo 1 h	dopo 2 h	dopo 3 h	dopo 4 h	dopo 12 h
Mx	150	130	135	135	145	145	150	150	155
Mn	80	60	65	70	80	80	75	70	80

Seconda trasfusione con cc. 200 di sangue di datore arteriosclerotico con pressione di Mx. 195, Mn. 90. I valori ottenuti sono stati i seguenti:

Prima della trasfusione		Subito dopo la trasfusione	dopo 15 m'	dopo 30 m'	dopo 1 h	dopo 2 h	dopo 3 h
Mx	130	135	135	130	130	130	130
Mn	80	80	75	75	70	80	80

Terza trasfusione con cc. 200 di sangue di datore con ipertensione renale, azotemico con pressione Mx. 190, Mn. 110. I valori ottenuti sono stati i seguenti:

Prima della trasfusione		Subito dopo la trasfusione	dopo 15 m'	dopo 30 m'	dopo 1 h	dopo 2 h
Mx	120	110	125	125	120	125
Mn	75	65	70	75	70	75

Quarta trasfusione con cc. 200 di sangue di datore normoteso. I valori pressori ottenuti sono stati i seguenti:

Prima della trasfusione		Subito dopo la trasfusione	dopo 15 m'	dopo 1 h
Mx	155	145	155	155
Mn	85	80	90	90



CASO V. — Anemia da ulcera gastrica. M. Nico'la.

Prima trasfusione con cc. 250 di sangue di datore arteriosclerotico con pressione Mx. 250, Mn. 140. I valori ottenuti sono stati i seguenti:

Prima della trasfusione		Subito dopo la trasfusione	dopo 15 m'	dopo 30 m'	dopo 1 h	dopo 2 h
Mx	115	120	130	115	120	120
Mn	75	75	80	80	85	85

Seconda trasfusione con cc. 200 di sangue di datore arteriosclerotico con pressione Mx. 195, Mn. 90. I valori ottenuti sono stati i seguenti:

Prima della trasfusione		Subito dopo la trasfusione	dopo 15 m'	dopo 30 m'	dopo 1 h	dopo 2 1/2 h
Mx	122	125	120	120	125	125
Mn	75	80	80	75	80	65

Terza trasfusione con cc. 250 di sangue di datore normoteso. I valori ottenuti sono stati i seguenti:

Prima della trasfusione		Subito dopo la trasfusione	dopo 15 m'	dopo 30 m'	dopo 1 h	dopo 2 h
Mx	120	120	120	125	125	125
Mn	70	75	70	75	75	80

CASO VI. — Anemia da sindrome Bantiana. J. Lucia.

Sono stati trasfusi cc. 350 di sangue di datore arteriosclerotico con pressione Mx. 250, Mn. 140, ottenendo i seguenti valori:

Prima della trasfusione		Dopo la trasfusione	dopo 15 m'	dopo 30 m'	dopo 1 h	dopo 2 h	dopo 3 h
Mx	130	135	145	130	135	135	135
Mn	90	95	100	95	100	95	80

\*



## CASO VII. — Anemia perniciosa. D. Lucia.

Sono stati trasfusi cc. 300 di sangue di datore iperteso arteriosclerotico con pressione Mx. 220, Mn. 120. I valori ottenuti sono stati i seguenti:

Prima della trasfusione		Subito dopo la trasfusione	dopo 15 m'	dopo 30 m'	dopo 1 h	dopo 2 h	dopo 3 h
Mx	170	180	180	185	190	175	170
Mn	85	100	100	105	100	95	70

## CASO VIII. — Nefrosi lipoidea. S. Maria.

Sono stati trasfusi cc. 300 di sangue di datore arteriosclerotico con pressione Mx. 230, Mn. 160. I valori ottenuti sono stati i seguenti:

Prima della trasfusione		Subito dopo la trasfusione	dopo 15 m'	dopo 30 m'
Mx	155	170	160	155
Mn	125	130	130	130

## CASO IX. — Epitelioma gastrico. B. Luigi.

Sono stati trasfusi cc. 300 di sangue di datore arteriosclerotico con pressione Mx. 240, Mn. 100, ottenendo i seguenti valori:

Prima della trasfusione		Subito dopo la trasfusione	dopo 15 m'	dopo 30 m'	dopo 1 h	dopo 2 h
Mx	115	130	120	120	125	115
Mn	65	70	70	65	65	65

## CASO X. — Ulcera duodenale. C. Angelo.

Sono stati trasfusi cc. 450 di sangue di datore iperglobulico azotemico con pressione Mx. 190, Mn. 140, ottenendo i seguenti valori:

Prima della trasfusione		Subito dopo la trasfusione	dopo 15 m'	dopo 30 m'	dopo 1 h	dopo 2 h
Mx	110	110	110	115	115	110
Mn	60	65	65	70	70	60



Caso XI. — Epitelioma gastrico. M. Filiberto.

In questo caso è stata fatta una prima trasfusione diretta e sono stati trasfusi cc. 250 di sangue di datore arteriosclerotico con pressione Mx. 245, Mn. 140 e si sono ottenuti i seguenti valori:

Prima della trasfusione		Subito dopo la trasfu- sione	dopo 5 m'	dopo 10 m'	dopo 15 m'	dopo 30 m'	dopo 1 h	dopo 2 h
Mx	120	140	125	124	120	125	120	125
Mn	60	75	75	72	75	65	70	70

Seconda trasfusione con cc. 250 di sangue di datore ipertonico con pressione Mx. 220, Mn. 130. I valori ottenuti sono stati i seguenti:

Prima della trasfusione		Subito dopo la trasfusione	dopo 15 m'	dopo 30 m'	dopo 1 h	dopo 2 h
Mx	120	126	130	125	120	120
Mn	70	70	80	80	80	75

Terza trasfusione con cc. 250 di sangue di datore normoteso. I valori ottenuti sono stati i seguenti:

Prima della trasfusione		Subito dopo la trasfusione	dopo 15 m'	dopo 30 m'	dopo 1 h	dopo 2 h
Mx	125	130	125	130	125	125
Mn	70	75	75	75	80	75

Potremmo ancora continuare nella descrizione di altri vari casi che per brevità tralasciamo. Le trasfusioni con sangue proveniente da datori ipertesi sopradescritte, sono in numero di 20; dove ci è riuscito possibile, per ogni caso abbiamo fatto anche delle trasfusioni con sangue di datori normotesi. I datori ipertesi erano ora semplici ipertonici, ora arteriosclerotici, ora nefropatici con azotemia alle volte piuttosto elevate, senza che per questo avessimo a notare inconvenienti spiacevoli.

Abbiamo eseguito le trasfusioni nei nostri pazienti già a digiuno e che tali sono rimasti ancora per varie ore dopo la trasfusione, poichè si sa che durante la digestione vi sono non indifferenti variazioni nella pressione arteriosa, probabilmente in relazione all'assorbimento di peptoni per cui si può avere una depressione (Colombo) e per questa ragione abbiamo anche sopasseduto alla somministrazione di qualsiasi medicamento che avrebbe potuto influire sull'apparato cardio-vascolare.

Le varie trasfusioni nello stesso paziente sono state fatte sempre a di-



stanza non inferiore di 4, 5 giorni l'una dall'altra; e per quanto riguarda il lasso di tempo tra il prelevamento di sangue e la trasfusione stessa, alle volte è stato di qualche ora ed altre volte al massimo di 1, 2 giorni, ed a questo proposito crediamo di avere notato che *quanto più il sangue è di recente prelavato, tanto più evirente può essere l'aumento pressorio nel ricevitore.*

Per controllo abbiamo eseguito anche *trasfusioni dirette* come ad esempio nel nostro XI caso, ed il comportamento della pressione non è differente di ciò che si ottiene colle trasfusioni di sangue stabilizzato.

In alcuni pazienti oltre alle trasfusioni di sangue proveniente da datori ipertesi abbiamo anche fatto delle semplici *fleboclisi di saluz. fisiologica* con le stesse modalità delle trasfusioni, senza che avessimo dovuto osservare in questi casi *variazioni notevoli* nel comportamento pressorio.

I nostri pazienti ai quali abbiamo praticato le trasfusioni, erano quasi tutti degli *anemici cronici stazionari*, e non in stato di choc, collasso, poichè in questi casi le variazioni pressorie possono avere altro comportamento. Sebbene nelle soprascritte tabelle non sia riportato, nei nostri pazienti venivano praticate sia durante la trasfusione come entro i primi, 15, 30 m' varie misurazioni della pressione arteriosa, misurazioni che non si sono però mostrate diverse o superiori, di quelle da noi riportate.

Come si rileverà dai casi descritti, riepilogando, la pressione arteriosa Mx. ha avuto il seguente comportamento.

*I Gruppo.* — Sulle complessive 20 trasfusioni eseguite con sangue di datori ipertesi, abbiamo rilevato un aumento della pressione arteriosa in 12 trasfusioni [Casi I, II, V (I trasfusione), VI, VII, VIII, IX].

*L'aumento massimo verificatosi in questi casi è stato di 25 e mai meno di 15 mm.* Tale aumento pressorio si è verificato subito dopo la trasfusione od al massimo entro i primi 15 m', dopo la fine della trasfusione (ad eccezione del solo VIII caso dove l'aumento massimo si è verificato progressivamente dopo un'ora dalla fine della trasfusione stessa); *dopodichè l'aumento pressorio osservato, diminuiva con tendenza ai valori iniziali, ai quali alle volte succedeva ancora un modesta rialzo pressorio a distanza di ore.*

Generalmente la pressione finale è sempre lievemente superiore alla pressione iniziale. *Il controllo eseguito nello stesso paziente con trasfusioni di sangue proveniente da datore normoteso* (introducendo all'incirca la stessa quantità di sangue di quello iperteso) ha dato alle volte anche esso dei *modesti rialzi pressori*, ma sempre inferiori a quelli ottenuti con sangue iperteso.

Abbiamo anche rilevato che tale aumento pressorio, verificatosi nel medesimo ricevente, spesso è proporzionale relativamente sia alle quantità di sangue trasfuso come all'altezza della pressione arteriosa del datore di sangue).

*II Gruppo.* — In altre 6 trasfusioni (fra le 20 complessivamente descritte) eseguite con sangue proveniente da datori ipertesi, abbiamo notato [casi III, IV (seconda trasfusione) V (seconda trasfusione) X] *che la pressione si è mantenuta all'incirca sui valori iniziali. Il controllo eseguito con trasfusioni di sangue da datore normoteso ha però fatto rilevare alle volte*



subito dopo la trasfusione, sempre nello stesso paziente, una diminuzione della pressione arteriosa massima all'incirca di 10 mm. di fronte alla pressione iniziale, e subito dopo qualche ora ritornare ai valori normali. Quindi qualche differenza tra sangue di datore iperteso e normoteso è rilevabile. Anche altro autore ha rilevato modesto momentaneo abbassamento della pressione arteriosa in alcuni casi (Hoest) in seguito a trasfusioni.

*III Gruppo.* — Infine nelle altre due trasfusioni eseguite con sangue di datore iperteso e nello stesso ricevente (IV: I e III trasfusione) abbiamo notato subito dopo la trasfusione una netta diminuzione della pressione che ha raggiunto anche i 20 mm. di fronte alla pressione iniziale, per poi risalire a distanza di poche ore, raggiungendo praticamente i valori pressori iniziali. Il medesimo comportamento ha avuto la trasfusione con sangue proveniente da datore normale.

In relazione ai suddetti risultati pur tenendo conto che le trasfusioni furono praticate sempre in soggetti ammalati e non in soggetti normali come un esatto controllo richiederebbe, abbiamo ragione di pensare che la trasfusione di sangue di datore ipertesi (di qualsiasi tipo) in poco più della metà dei casi da un aumento della pressione arteriosa Mx. nel ricevente, mentre in una minore percentuale dei casi, l'aumento pressorio è modesto e praticamente nullo, (però il controllo con sangue di datori normotesi ha dato alle volte diminuzione) oppure vi è una caduta della pressione.

Come interpretare questi risultati?

Verosimilmente nel sangue degli ipertesi vi sono delle sostanze, di natura chimico ormonico, metabolica ad azione vasocostrittiva alle quali è da attribuirsi l'aumento della pressione arteriosa nei nostri casi e per conseguenza anche lo stato ipertensivo del datore stesso.

Sulla natura di queste sostanze, già vari autori come abbiamo già riferito, si sono interessati, però senza alcun pratico risultato.

Queste sostanze, differenti a seconda dei casi di ipertensione, provenienti da alterazioni metaboliche oppure da iperfunzione di organi endocrini, ecc. sono certamente in rapporto con dei centri nervosi, probabilmente di origine mesencefalica. Dobbiamo domandarci adesso se questa sostanza contenuta nel sangue degli ipertesi sia essa direttamente responsabile, fissandosi sui vasi precapillari, della vasocostrizione e quindi della ipertensione oppure essa eccita altri organi con messa in circolo di sostanze vasocostrittrici adrenalinosimili. Verosimilmente tutte le due modalità potrebbero essere possibili in quanto nella maggior parte dei nostri pazienti l'aumento della pressione si è verificato subito ultimata la trasfusione e quindi da riferirsi a sostanze già attive e contenute nel sangue trasfuso e considerando che negli stessi pazienti poco dopo questa prima puntata pressoria, come abbiamo già riferito, si è avuto alle volte una depressione e dopo qualche tempo una seccessiva puntata pressoria, può pensarsi che la depressione sia dovuta alla distruzione o eliminazione delle sostanze già attive, contenute nel sangue degli ipertesi, e che il successivo rialzo pressorio sia dovuto ad un'azione eccitante, sia sulle arteriuole, sia sui centri nervosi, oppure direttamente su organi a secrezione endocrina con immissione in circolo di sostanze adrenalinosimili, da parte di tali sostanze contenute nel



sangue degli ipertesi, sostanze che sembrano, secondo alcuni, legate ai globuli rossi, oppure sotto forma di una speciale combinazione chimica (secondo Introzzi questa sostanza vasocostrittrice sarebbe legata alla frazione albumina insolubile) la cui scomposizione si verificherebbe nell'organismo del ricevente e renderebbe libera una sostanza biologicamente attiva.

Allora potremmo spiegarci perchè in alcuni nostri pazienti (II° Gruppo) in seguito a trasfusione di sangue di datore iperteso non si è avuto nessun apprezzabile aumento della pressione, (*mentre con il sangue dello stesso datore in altro paziente si è avuto l'aumento della pressione*) probabilmente per particolari condizioni intrinseche inerenti all'organismo del ricevente e cioè mancata risposta secretiva ormonica o non avvenuta eccitazione dei centri nervosi, o non avvenuta liberazione della sostanza ipertensiva biologicamente attiva.

Per quanto riguarda la diminuzione della pressione arteriosa massima, (anzichè dell'aumento) che noi abbiamo verificato in alcuni casi (III° gruppo) e specialmente nei pazienti con pressione iniziale relativamente un po' elevata, si può pensare che in questi casi il meccanismo patogenico sia lo stesso di quello invocato per l'azione ipotensiva che l'autoemoterapia esercita spesso negli ipertesi, e che non è nostro compito trattare, oppure basandosi su quanto Koskowsky ha dimostrato e cioè l'esistenza negli eritrociti di sostanze istaminosimili e quindi ad azione vasodilatatrice ipotensiva, si può pensare che in alcuni casi si sia verificata un'eccessiva liberazione di queste sostanze, in quantità tale che oltre ad annullare l'effetto ipertensivo del sangue del datore iperteso, abbia anche determinato una ipotensione nel ricevente.

È verosimile che per la patogenesi dell'ipertensione non ci si debba appoggiare su un unico fattore (chimico, ormonico, nervoso) ma che tutti i fattori influenzandosi a vicenda ed in maniera disarmonica, contribuiscano nel determinismo dell'ipertensione, sia essa essenziale, arteriosclerotica o nefritica.

## RIASSUNTO

1) Sono state fatte varie trasfusioni di sangue di datori ipertesi (trasfusioni dirette o con sangue stabilizzato) in anemici e si è rilevato che i benefici e la sopportabilità sono praticamente gli stessi di quelli ottenuti con sangue di datori normotesi: senso di benessere, di ripresa in forza, di maggiore appetito, euforia; e così il comportamento dei valori dell'emoglobina e dei globuli rossi.

2) La pressione arteriosa nei riceventi ha avuto comportamento vario:

a) In 12 trasfusioni eseguite con sangue di datori ipertesi si è rilevato un aumento fra 25 e 15 mm., verificatosi generalmente entro i primi 15 minuti dalla fine della trasfusione; a tale primo rialzo pressorio, alle volte (anzichè diminuire progressivamente con tendenza ai valori iniziali come generalmente) è seguita una manifesta depressione e successivo secondo rialzo pressorio. Non sono state rilevate modificazioni particolari in rapporto alla provenienza del sangue e cioè se da datori ipertonici, arteriosclerotici, nefropatici. Il controllo con trasfusioni di sangue di datori normotesi ha



dato alle volte anche esso un modesto rialzo pressorio, ma sempre inferiore a quello ottenuto con il sangue di datore iperteso. Il comportamento pressorio è lo stesso sia se le trasfusioni vengano fatte con sangue stabilizzato, oppure con trasfusioni dirette.

b) In 6 trasfusioni eseguite con sangue di datori ipertesi il comportamento pressorio nel ricevente non ha dato sensibile aumento; mentre il controllo, sempre negli stessi pazienti, con sangue di datore normoteso, ha fatto rilevare alle volte subito dopo la trasfusione una momentanea diminuzione della pressione arteriosa.

c) In 2 trasfusioni eseguite con sangue di datori ipertesi si è avuta subito dopo la trasfusione una diminuzione della pressione (20 mm.), per poi risalire ai valori iniziali.

Da questi risultati pur tenendo conto che le trasfusioni furono praticate sempre in soggetti ammalati e defedati e non in soggetti normali come un esatto controllo richiederebbe, si può pensare che nel sangue degli ipertesi vi possano essere delle sostanze (differenti in rapporto ai casi di ipertensione) di natura chimico ormonico ad azione vasocostrittiva. Siccome in alcuni pazienti (ricevitori) l'aumento pressorio verificatosi subito dopo la trasfusione è stato seguito da una depressione e successivo secondo rialzo pressorio, si può ancora arguire che la depressione sia dovuta alla distruzione od eliminazione delle sostanze già attive contenute nel sangue degli ipertesi, e che il successivo rialzo pressorio sia dovuto ad un'azione eccitante sia sulle arteriule, sia sui centri nervosi (mesencefalici), oppure su organi a secrezione endocrina (con immissione in circolo di sostanze adrenalinomimetiche) da parte di sostanze contenute nel sangue degli ipertesi, sostanze forse legate ai globuli rossi o alla frazione albumina insolubile (Introzzi), e che si scinderebbero diventando biologicamente attive nell'organismo del ricevente. Si potrebbe quindi spiegare come in alcuni pazienti non si sia verificato apprezzabile aumento della pressione (mentre con il sangue dello stesso datore in altro ricevente si è avuto aumento della pressione) forse per particolari condizioni intrinseche inerenti all'organismo del ricevente.

Nel caso della diminuzione della pressione, anzichè dell'aumento, osservata in alcune trasfusioni con sangue di datori ipertesi, può essere riferibile ad un'eccessiva liberazione di sostanze istaminomimetiche e quindi ad azione vasodilatatrice ipotensiva, in quantità tale da annullare l'effetto ipertensivo del sangue del datore iperteso, e da determinare anche una modica ipotensione.

#### BIBLIOGRAFIA.

ALLEN and ADSON. *Ann. Intern. Med.*, 11, 2151, 1937-38.

CARBONEL. *La Presse Médicale*, 1934.

CORELLI. *La Trasfusione di sangue conservato con un nuovo anticoagulante*. Policlinico, Sez. Pratica, n. 38, 1938.

Id. *La Trasfusione di sangue puro e conservato*. *Le Forze Sanitarie*, n. 23, 24 del 1939.

Id. *La Trasfusione di Plasma*. *Minerva Medica*, n. 43, 1939.

Id. *La Trasfusione del sangue nelle sue recenti acquisizioni*. *Le Forze Sanitarie*, n. 12, 1942.

Pervenuto in Redazione nel Novembre 1942.



- GUBONI. *La Trasfusione di sangue*. Terapia I. S. M., n. 260, 1941.
- DANIELOPOLU. *Le sist. Nerv.*, 1932.
- DELPIANO. *I momenti ipertensivi fisiologici e i meccanismi di difesa dell'organismo*. Le Forze Sanitarie, n. 9, 1941.
- Id. *La patogenesi dell'Ipertensione secondo alle concezioni moderne*. Minerva Medica, n. 37, 1941.
- DOGLIOTTI. *La Trasfusione di sangue*. Minerva Medica, 1929.
- ELLIS and WEISS. *J. Clin. Invest.* 6, 47; 1929-30.
- FERRATA. *Cardiopatie*. Ist. It. Arti Grafiche, 1942.
- FREYBERG and PEET. *J. Clin. Invest.* 16, 49; 1937.
- GREPPI. *Ipertensione arteriosa come autonoma disfunzione e malattia*. Casa Editr. Pozzi, 1932.
- HYNES and BROWN. *Proc. Mayo Clin.* 7, 332; 1932.
- INTROZZI. *La Trasfusione di Sangue*. Tipografia G. Cooperativa, 1937.
- KAUFMANN. *Trattato anatomia patologica*. Vallardi, 1929.
- KYLIN. *Die Ipertoniekrankheiten*. Springer, Berlin, 1926.
- LANBRY e DOUMER. *La Presse Médicale*, 1931.
- LIAN FINOT. *Hypert. arter.* Paris, 1932.
- LIAN, STOICESCO, VISRASCO. *La Presse Médicale*, 1939.
- LUCHERINI. *In tema di ipertensione essenziale*. Le Forze Sanitarie, n. 4, 1936.
- LUNEDI. *Patologia del sistema nervoso vegetativo e degli organi endocrini*. Trattato di Medicina Interna del Ceconi, vol. VI, UTET, 1937.
- LUSTIG, GUERRINI, GALEOTTI. *Patologia generale*. Soc. editr. Libreria, 1938.
- MALLARDO. *L'equilibrio neurovegetativo e le sindromi ipertensive*. Morgagni, n. 18, 1934.
- MICHELI e MARCOLONGO. *Malattie degli organi urinari*. Trattato Medicina Interna del Ceconi, vol. III, UTET, 1936.
- PAGE und HEUER. *Arch. Intern. Med.* 60, 772, 1937.
- PENDE. *Il mio metodo chirurgico di cura della ipertensione arteriosa essenziale*. Bibliografia Medico Biologica, n. 6-7, 1939.
- PICKERLING. *British Med. Journal*, gennaio 1939.
- PICKERING and KISSING. *Clin. Sci.*, 2, 201, 1935-36.
- PICKERING. *Clin. Sci.*, 2, 185, 1935.
- PRINZMETAL, FRIEDMANN and ROSENTAL. *Proc. Soc. Exper. Biol. N. Y.*, 34, 545, 1936.
- PULITANÒ. *Trasfusione di globuli rossi concentrati*. Minerva Medica, n. 24, 1942.
- PULITANÒ e CORELLI. *Plasma e siero concentrato per la determinazione dei gruppi sanguigni*. Policlinico, Sez. Pratica, n. 23, 1941.
- RAAB. *Z. ges. exper. Med.*, 68, 337, 1939.
- SISTO. *Malattie degli organi del Circolo* del Trattato di Medicina Interna del Ceconi, vol. II, UTET, 1937.
- VANZETTI. *L'arteriosclerosi*. UTET, 1928.
- Id. *Trattato Anatomia Patologica*. UTET, 1938.
- 
-



## II.

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ - LABORATORIO DI BATTERIOLOGIA

**Ricerche serologiche sulla frequenza delle infezioni  
da leptospire in risaia.**

BRENNO BABUDIERI, libero docente.

Cinque anni or sono veniva richiamata per la prima volta l'attenzione dei medici e degli studiosi, su di un gruppo di malattie fino allora non riconosciute o inesattamente interpretate, e che ora vanno raggruppate sotto la denominazione di « leptospirosi delle risaie ». Le ricerche di questi anni hanno portato luce su molti dei problemi eziologici, clinici ed epidemiologici che questo gruppo di malattie presentava, e hanno dato l'impressione che la loro diffusione fra i lavoratori delle risaie padane, fosse molto più estesa di quanto in un primo momento si pensasse.

Mi son proposto, mediante ricerche serologiche, di chiarire quale sia in realtà tale diffusione, e quale sia la frequenza dei vari tipi di leptospire responsabili della malattia. Infatti, come è noto dalle ricerche di Mino e da quelle mie, la leptospirosi delle risaie, pur presentando un quadro clinico ed epidemiologico piuttosto uniforme, tuttavia può essere determinata da vari tipi serologici di leptospire, di cui per lo meno 6 sono stati finora identificati.

Essi sono :

- L. ictero-haemorrhagiae
- L. bataviae (var. oryzeti)
- L. pomonae
- L. grippo-typhosa
- L. Sejro
- L. australis B

A questi tipi sono probabilmente da aggiungere altri due: L. canicola, che è stata agglutinata in due miei casi ad alto titolo, e un ceppo « Poi » isolato da Mino in un caso e non ancora esattamente identificato. Infine in un caso di Mino e in due miei, è stato agglutinato anche il tipo « autumnalis B ». Il titolo delle agglutinine, per lo meno nei miei casi, era però basso (1:100 — 1:500) e non tale da dare al risultato un valore probatorio decisivo.

Questi diversi tipi serologici si ritrovano con frequenza diversa, e non sembrano avere una distribuzione geografica uniforme. Così il tipo Pomona è stato finora ritrovato in due sole località, poco discoste l'una dall'altra; e il



tipo Sejrö sembra riscontrarsi con frequenza relativamente alta nel territorio di Mantova.

I dati che finora possediamo sulla frequenza di questi vari tipi, sono pressochè esclusivamente quelli che si possono dedurre dalle pubblicazioni di Mino e dai protocolli delle agglutinzioni e delle emoculture da me eseguite su sangue e sieri raccolti o inviati dalle varie località della pianura padana.

Raggruppo nella tabella seguente questi risultati. Quelli di Mino sono dedotti dalle serodiagnosi eseguite nel Vercellese dal 1937 a tutto il 1941, le mie comprendono il periodo che va dal 1937 a tutto il 1942. Poichè fra i miei risultati, un notevole gruppo è costituito dai 60 sieri provenienti dall'epidemia manifestatasi nel 1938 a Sannazzaro dei Burgundi, episodio questo che fa storia a sè, ho ritenuto opportuno riportare nell'ultima colonna della tabella, anche le percentuali calcolate prescindendo da questo gruppo di sieri.

	Serodiagnosi positive (Mino)	%	Serodiagnosi o emoculture positive (Babudieri)	%	% senza il tipo Pomona
L. ictero-haemorrhagiae.....	49	19,3	67	39,9	62
L. bataviae.....	176	69,3	35	20,8	32,4
L. pomonae.....	4	1,6	60	35,7	—
L. Sejrö.....	10	3,9	3	1,8	2,8
L. australis B.....	11	4,3	0	0	0
L. grippo-typhosa.....	3	1,2	1	0,6	0,9
L. canicola.....	0	0	2	1,2	1,9
L. « Poi ».....	1	0,4	0	0	0
Totale.....	254		168		

Come si vede le percentuali ricavate dai due gruppi differiscono profondamente fra loro, e specialmente la frequenza relativa delle due specie più diffuse (L. ictero-haemorrhagiae e L. bataviae) è addirittura rovesciata.

Questa discordanza è però in realtà soltanto apparente, e si spiega facilmente qualora si considerino i criteri diversi con cui sono stati raccolti i due gruppi di sieri. Mino, trovandosi sul posto e andando personalmente in cerca di casi, ha prelevato anche sieri di casi lievi, spesso anitterici; a me invece, a prescindere dai sieri che ho personalmente raccolto, e fra i quali prevale la positività per L. bataviae, sono stati inviati dai vari medici sieri dei pazienti che più li avevano colpiti, cioè quasi sempre di casi gravi, con ittero, mentre sono stati per lo più trascurati i casi lievi. E poichè è noto che i casi gravi sono quasi sempre dovuti a L. ictero-haemorrhagiae, mentre quelli lievi sono provocati da L. bataviae, così si spiega agevolmente come nei miei casi L.



ictero-haemorrhagiae occupi il primo posto, mentre in quelli di Mino sia *L. bataviae* a prevalere. In complesso è da ritenersi che la percentuale di Mino s'accosti di più a quella che è la realtà delle cose.

Se ora passiamo a considerare quale sia la frequenza della malattia fra i risaioli, dobbiamo riconoscere di non possedere molti dati oggettivi. Si ha l'impressione che la malattia sia parecchio frequente, specie in alcuni anni, ma quando si voglia tradurre in cifre tale impressione, allora vediamo che gli elementi scarseggiano.

Mino ha raccolto a questo riguardo alcuni dati, che hanno però un valore molto relativo. In base a criteri in parte serologici, e in parte soltanto clinici, egli ritiene che di 589 pazienti (risaioli?) che sono stati ricoverati nell'ospedale di Vercelli nel periodo 1934-1939, ben 244 fossero affetti da leptospirosi (41,5 %). Queste cifre, per quanto concorrano a farci ritenere che la malattia sia frequente, tuttavia non ci illuminano sulla sua reale diffusione. Il numero delle mondariso, costituite in buona parte da individui temporaneamente immigrati, è infatti molto elevato (circa 200.000 individui) e dato il decentramento e gli spostamenti di tale personale, ed il decorso molto spesso lieve della malattia, che di rado richiede il ricovero ospedaliero, è da ritenersi che la grande maggioranza dei casi di malattia sfugga ad ogni controllo. Altre mondariso poi ammalano appena dopo il loro ritorno a casa, o lasciano la risaia ai primi segni di malessere per ritornare al loro paese di origine, e sfuggono così pure ad un controllo.

Più interessanti, per quanto scarsi, sono invece i dati di Mino ha raccolto nel 1939, ricercando la presenza di agglutinine per *L. ictero-haemorrhagiae* e *L. bataviae*, nel siero di due gruppi di mondariso immigrate, prese a caso. Di un gruppo di 150 donne che venivano per la prima volta in risaia, nessuna diede un risultato positivo; di altre 120 invece, che avevano già lavorato in risaia, 5 agglutinarono *L. ictero-haemorrhagiae* (4,2 %) e 12 *L. bataviae* (10 %).

Questo genere di ricerche serologiche su gruppi di individui presi a caso, dovrebbe essere l'unico capace di darci indicazioni di una certa esattezza sulla frequenza dell'infezione. Per valutarne l'attendibilità bisogna però prendere in considerazione un importante elemento: quello della durata della persistenza in circolo di anticorpi negli individui che hanno superato una infezione da leptospire. Se scorriamo la letteratura esistente su tale argomento, vediamo che si ritiene che tale persistenza abbia una durata di molti anni (fino a 16 secondo Kisker, a 22 secondo Gaehtgens); però ci sono argomenti che fanno pensare che una sì lunga persistenza non sia un fenomeno costante, e che in molti casi, specie se l'infezione è stata lieve, e se è stata data da una leptospira di specie diversa da quella icterohaemorrhagiae, il tasso delle agglutinine si riduca notevolmente e diventi addirittura inapprezzabile in un volger di tempo relativamente breve. Così Mino cita un caso in cui il titolo per *L. icterohaemorrhagiae* scese, in un solo anno, da un valore di 1:100.000 a un valore di appena 1:100. In un mio caso il titolo per *L. bataviae* è sceso in due anni da 1:10.000 a 1:50; infine in ben 6 casi di infezione da *L. pomonae* il titolo è sceso nel periodo di un anno da valori di 1:5000 — 1:50.000 a valori inferiori all'1:100.

Ricordo ancora che Baermann e Zuelzer affermano che nel 33 % dei casi



le agglutinine scompaiono entro 900 giorni. Questi AA. citano anche casi di reinfezione avvenuti dopo 3, 8 mesi, e in un caso anche appena dopo 49 giorni.

Si comprende così come possano essere considerati negativi individui che in realtà, pure non possedendo nel siero apprezzabili quantità di anticorpi, pure hanno superato in un periodo non molto remoto la malattia. Di questa causa d'errore deve essere tenuto il debito conto, e si deve perciò ritenere che le cifre ottenute con tali ricerche serologiche sono in realtà, specie per alcuni tipi di leptospire (*L. pomonae*) sensibilmente inferiori alla realtà.

#### RICERCHE PERSONALI.

Le ricerche da me eseguite vertono su 509 sieri di mondariso, prelevati da soggetti presi a caso, nel periodo che va dal 12 giugno al 22 giugno 1939, cioè in pieno periodo di monda, nelle provincie di Pavia, Vercelli e Novara.

Ciascun siero è stato saggiato con i seguenti 14 ceppi di leptospire:

- L. ictero-haemorrhagiae* (ceppo Zaan);
- L. bataviae* (ceppo Pavia I);
- L. pomonae* (ceppo Mezzano I);
- L. grippo-typhosa* (ceppo Moskau V);
- L. Sejro* (ceppo M. 84);
- L. australis* B (ceppo Zanoni);
- L. autumnalis* A. (ceppo Pasteur);
- L. autumnalis* B (ceppo Pasteur);
- L. australis* A (ceppo Ballico);
- L. javanica* (ceppo Veldrat 43);
- L. pyrogenes* (ceppo Rachmat);
- L. pyrogenes* (ceppo Salinem);
- Tipo *Fledermaus* (ceppo 90 C);
- Tipo Veldrat 173 (ceppo Veldrat 173).

La tecnica delle reazioni è stata quella abituale. Si è tenuto conto soltanto di titoli di almeno 1:100, perchè quelli inferiori son di troppo dubbia interpretazione. Talvolta lo stesso siero ha agglutinato più di un tipo di leptospire, a volte anche a titoli non molto diversi tra loro. In questi casi si poteva pensare a fenomeni di agglutinazione paraspecifica rispetto ai tipi che sono stati agglutinati a titolo minore, oppure ad infezioni multiple. Qualora si consideri che su 509 sieri, si sono avuti 104 risultati positivi, di cui 62 per *L. bataviae*, si può calcolare agevolmente il numero teorico dei casi di doppia infezione che si possono presentare. Tale numero è di 5,2. In realtà è verosimile ammettere che tale numero debba essere un po' più elevato, perchè è da ritenersi che gli individui infettatisi si siano trovati in condizioni ambientali particolarmente favorevoli all'infezione, e siccome tali condizioni sono le stesse per tutte le specie di leptospire in giuoco, è verosimile ammettere che questi individui possano aver contratto una doppia infezione con maggior probabilità che coloro che non si sono mai infettati. Comunque il numero dei sieri che hanno agglutinato due diversi tipi di leptospire è di 9. Si tratta cioè

---

*Nota.* Mi è grato esprimere i miei ringraziamenti alla Signorina I. Paesani, che mi fu di valido aiuto nell'esecuzione delle sero-reazioni.



di una cifra che non si scosta eccessivamente da quella calcolata teoricamente. Ho perciò considerato questi casi come casi di doppia infezione, avvenuta sia contemporaneamente che successivamente. Nei casi però in cui i titoli hanno raggiunto valori molto diversi per i vari tipi di leptospire, (differenza maggiore che 1:10) ho preso in considerazione soltanto il titolo più alto, ed ho considerato quelli minori quali coagglutinzioni. Così facendo sono quasi certamente incorso in qualche errore; non credo però che questo possa essere così grande da influire sensibilmente sui risultati ottenuti.

Nella tabella che segue espongo il numero assoluto e quello relativo dei risultati positivi, e dò infine la percentuale della frequenza dei vari tipi di leptospire.

	Sieri positivi	% (rispetto al N. totale dei sieri)	% di frequenza delle varie leptospire
L. ictero-haemorrhagiae .....	22	4,3	22
L. bataviae .....	62	12,2	58,8
L. australis B .....	7	1,4	6,7
L. grippo-typhosa .....	6	1,2	5,8
L. pomonae .....	4	0,8	3,8
L. Sejro .....	3	0,6	2,9
Totale.....	104	20,5	

I tipi di leptospira non elencati nella tabella, non sono stati agglutinati da alcuno dei sieri saggiati. Ne fa eccezione un siero che ha agglutinato al titolo di 1:100 il ceppo Fledermaus 90 C. Tale siero ha agglutinato a titolo uguale L. pomonae e L. grippo-typhosa, e a 1:500 L. ictero-haemorrhagiae. L'interpretazione da dare a questo risultato è piuttosto difficile; è però probabile che nel caso dei titoli più bassi, si tratti di agglutinzioni paraspecifiche, e come tali le ho considerate nel compilare la mia tabella.

Come risulta dalla tabella, la percentuale dei casi positivi è molto elevata. Se poi si considera la percentuale dei casi positivi per L. ictero-haemorrhagiae ed L. bataviae, abbiamo un valore (16,5 %) che è molto vicino a quello (14,2%) trovato da Mino nei suoi 120 casi.

Anche la percentuale di frequenza dei vari tipi di leptospire è in complesso abbastanza prossima a quella dedotta dalle sero-agglutinzioni di Mino e dimostra che in realtà le infezioni da L. bataviae costituiscono dalla metà ai due terzi dei casi di leptospirosi delle risaie.

Convieni ora studiare più minutamente le cifre ottenute e considerare in primo luogo la distribuzione dei casi positivi nelle varie età delle mondariso. Ciò è esposto nella tabella che segue:



## Sieri positivi per E

ETÀ (anni)	N.	Ictero- haemorrhagiae	Bataviae	Pomona	Sejro	Grip- typhosa	Australis B	Totale
12	1	0	0	0	0	0	0	0
13	0	—	—	—	—	—	—	—
14	35	1	0	0	1	0	0	2
15	42	0	2	2	0	0	0	4
16	42	2	0	0	0	0	0	2
17	42	1	3	0	0	0	0	4
18	41	3	3	0	1	0	0	7
19	30	1	2	0	0	0	1	4
20	18	0	4	0	0	1	1	6
21	7	0	1	0	0	0	0	1
22	15	0	2	0	0	0	0	2
23	16	1	3	0	0	0	0	4
24	16	2	3	0	0	0	1	6
25	17	1	1	0	0	0	0	2
26	14	1	3	0	0	0	0	4
27	10	3	1	0	0	0	1	5
28	8	0	3	0	0	0	0	3
29	9	0	4	0	0	0	0	4
30	12	0	2	0	1	0	0	3
31	6	0	2	0	0	1	0	3
32	12	0	1	0	0	0	0	1
33	11	0	1	0	0	0	0	1
34	9	0	2	0	0	1	1	4
35	3	1	2	0	0	0	0	3
36	5	0	0	0	0	0	0	0
37	4	1	0	0	0	0	0	1
38	3	0	1	0	0	0	0	1
39	3	0	0	1	0	0	0	1
40	7	1	1	0	0	0	0	2
41	3	0	1	0	0	0	0	1
42	9	0	1	1	0	1	1	4
43	5	0	2	0	0	1	0	3
44	6	0	1	0	0	0	0	1
45	2	0	0	0	0	0	0	0
46	4	1	0	0	0	0	0	1
47	3	0	1	0	0	0	0	1
48	5	0	0	0	0	0	0	0
49	8	1	1	0	0	0	1	3
50	3	0	1	0	0	1	0	2
51-60	22	2	6	0	0	0	0	8
oltre 60	3	0	0	0	0	0	0	0
Totale	509	23	61	4	3	6	7	104



Se ora calcoliamo le percentuali dei risultati positivi nelle varie età, raggruppando queste in modo da non avere gruppi eccessivamente esigui otteniamo i seguenti risultati:

E T À	Individui	Risultati positivi	%
12-15	78	6	7,7
16-20	173	23	13,3
21-25	70	15	21,4
26-30	53	19	35,9
31-35	41	12	29,3
36-45	46	14	30,4
oltre 45	48	15	31,3

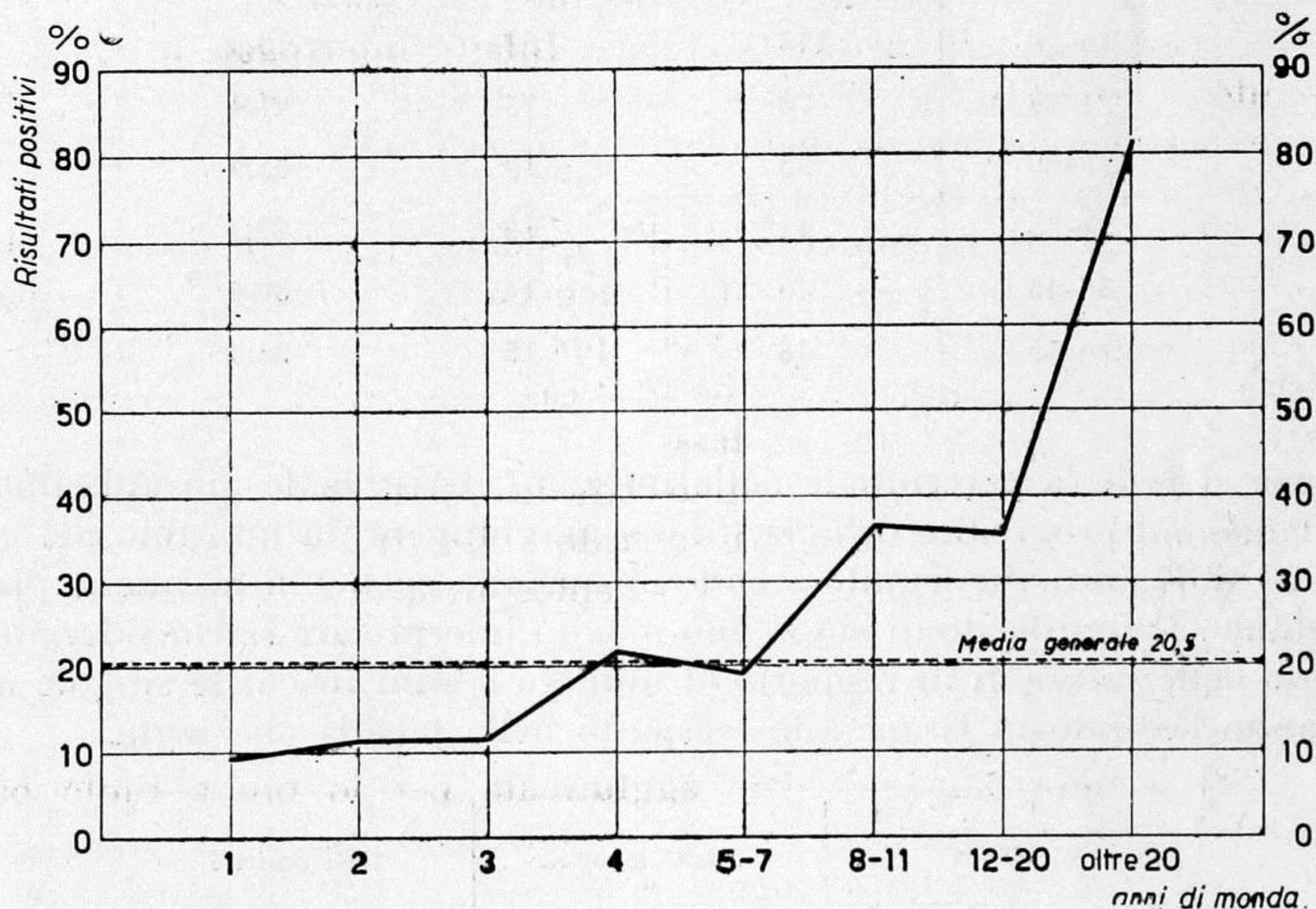
Come si vede la percentuale delle infezioni, bassa nelle giovanissime, va aumentando col progredire dell'età, fino a raggiungere un massimo nel gruppo dai 26 ai 30 anni. In seguito scende di qualche poco e si mantiene pressochè costante. Il significato di ciò si può meglio interpretare se consideriamo la frequenza delle infezioni in rapporto al numero d'anni in cui le singole mondine hanno lavorato in risaia. Ciò è esposto nella tabella che segue:

Anni di monda	N. delle mondine	Casi positivi
1	125	12
2	71	8
3	78	9
4	55	12
5	35	5
6	22	5
7	15	4
8	16	5
9	7	5
10	16	6
11	5	0
12	3	2
13	2	1
14	1	1
15	8	2
16	3	1
17	0	0
18	2	2
19	1	0
20	8	1
21-25	2	1
moltissimi	25	21
imprecisati	2	1
Totale	509	104



Il numero dei sieri che hanno agglutinato a titolo pressochè uguale due diversi tipi di leptospire è di ben 5, su di un totale di 9, nel gruppo d'età oltre i 20 anni. Così che se la percentuale dei risultati positivi in questo gruppo è dell'81,5 %, la percentuale delle persone presentanti agglutinine nel siero, è in realtà del 63 %.

Da questi dati possiamo trarre il seguente grafico, che indica la percentuale dei casi d'infezione in rapporto al numero di anni di monda:



Da questo grafico risulta che il numero relativo dei risultati positivi va progressivamente crescendo con gli anni di monda. È minimo nelle mondariso che lavorano in risaia per la prima volta, mentre s'eleva a comprendere oltre i 4/5 delle mondine che lavorano da oltre 20 anni.

Se ora consideriamo che in molti casi in cui la prova di Martin e Pettit è risultata negativa l'infezione si è avuta in realtà negli anni precedenti, arriviamo alla conclusione che secondo ogni probabilità ben poche delle persone che lavorano per qualche anno in risaia, sfuggono ad un'infezione spirochetica.

Che il numero reale dei casi d'infezione sia superiore a quello dato dai risultati delle prove d'agglutinazione, lo è dimostrato in primo luogo dalla circostanza che in 9 casi, sieri che un anno prima avevano dato agglutinationi positive, sono ora risultati negativi; in secondo luogo anche dal seguente calcolo: il numero di sieri che hanno agglutinato ad alto titolo (superiore 1:1000) è di 26 di cui 20 di fronte a *L. bataviae*. E' presumibile che sì alti titoli debbano riferirsi ad individui che hanno subito l'infezione da non oltre un anno. Nei casi da me studiati, la durata media della monda è di 5,1 anni. Qualora si voglia ammettere che ogni anno gli individui non precedentemente immunizzati incontrino la medesima probabilità d'infettarsi, in 5,1 anni il numero dei casi di malattia fra le 509 persone prese in considerazione do-



vrebbe elevarsi a 122, ciò naturalmente tenendo conto delle persone che d'anno in anno si infettano e che quindi diventano refrattarie a nuove infezioni negli anni successivi.

Invece i risultati positivi sono stati appena 104, cifra questa che si deve perciò ritenere come inferiore alla realtà.

Uno studio della distribuzione geografica della malattia, in base ai dati da me raccolti, non è possibile, e ciò perchè le lavoratrici non eseguono la monda ogni anno nella stessa località, bensì si spostano, e quindi non si può, tranne eccezioni, stabilire dove l'infezione sia stata contratta. L'anamnesi può a questo riguardo ben poco aiutare. Infatti, interrogate le 509 mondine, soltanto 32 ricordarono disturbi che si potevano eventualmente riferire ad una pregressa infezione da leptospire. Di queste però, soltanto 13 diedero un risultato positivo all'agglutinazione.

I disturbi sono per lo più consistiti in qualche giorno di febbre, cefalea, mialgie, e son per lo più passati sotto l'etichetta di « influenza ». In qualche caso si erano avuti disturbi a carico dell'apparato digerente, in un altro caso si era fatta diagnosi di malaria. Infine in 2 casi le pazienti non avevano rivelato altro che un abbondante epistassi.

Ad ogni modo all'anamnesi si può dare in questi casi ben scarso valore, perchè le mondine spesso hanno dimenticato i disturbi non gravi avuti anni prima, o riferiscono e attribuiscono alla leptospirosi disturbi che con questa non hanno nulla a che fare.

Se infine consideriamo i risultati avuti con le singole specie di leptospire, possiamo rilevare quanto segue:

*L. ictero-haemorrhagiae* è stata agglutinata per lo più a titolo basso, raramente si sono raggiunti valori più elevati, non mai però superiori all'1:5000. Con una discreta frequenza sono stati coagglutinati altri tipi di spirochete, e specialmente *L. bataviae*.

*L. bataviae* è stata in molti casi agglutinata ad alto titolo; in 20 casi a valori superiori all'1:1000, in 12 casi a non meno di 1:10.000. Scarse e di poco conto sono state le coagglutinazioni.

*L. australis* B è stata in un solo caso agglutinata ad alto titolo (1:5000). Negli altri casi non si sono superati i valori di 1:100-1:500. Frequenti sono state le coagglutinazioni per gli altri tipi. E' da rilevare che ben 5 dei 7 casi si sono avuti fra le 122 mondine della Cascina Nuova di Lignano (Vercelli).

I 6 casi positivi per *L. grippo-typhosa*, a titoli vari tra 1:1000 e 1:5000, provengono tutti da mondine di Sannazzaro (Pavia). E' degno di nota rilevare che appunto in tale località si è avuta nel 1938 l'epidemia da *L. pomonae*, descritta da Babudieri e Bianchi.

*L. pomonae* è stata agglutinata in solo 4 casi, ed una unica volta a titolo elevato (1:2000). Non è mancata la consueta coagglutinazione per *L. ictero-haemorrhagiae*. Un caso proveniva da una mondina che si era ammalata l'anno precedente a Sannazzaro; un altro, quello a titolo più elevato, da una giovane che lavorava per il secondo anno in risaia, a Lignano, e l'anno precedente aveva lavorato a S. Marino (Modena). Gli altri due casi, infine, provengono da 2 mondine della Cascina Venaria (Vercelli), di cui una lavorava per la prima volta in risaia, mentre l'altra aveva già lavorato l'anno precedente a Carpeneto Brianza. Mi sono soffermato un po' su questi casi perchè



ho voluto far rilevare che casi di infezione da questo tipo di leptospira si ritrovano anche all'infuori del focolaio di Sannazzaro.

L. Sejrö è stata agglutinata in ogni caso a basso titolo (1:100). Coagglutinzioni sono mancate.

Sull'unico caso di agglutinazione del ceppo Fledermaus 90 C ho già riferito precedentemente.

In conclusione, dalle mie ricerche risulta che in risaia la frequenza delle infezioni da leptospire è straordinariamente elevata, molto di più di quanto si potesse pensare, e che ben poche delle mondariso che lavorano da parecchi anni, sfuggono all'infezione.

Nella grandissima maggioranza dei casi la malattia non riveste caratteri di gravità; però data la sua diffusione e la teorica possibilità di complicazioni e di conseguenze anche a distanza di tempo, quali quelle che sono state descritte da AA. francesi, che le attribuiscono a pregresse infezioni da L. ictero-haemorrhagiae, ritengo che il problema della leptospirosi delle risaie richieda la massima attenzione dei medici e degli studiosi, non solo per il suo interesse teorico, ma anche per la sua importanza sociale.

#### RIASSUNTO.

L'A. ricerca nel siero di 509 mondariso della Valle Padana, scelte a caso, la presenza di agglutinine per 14 tipi serologici di leptospire.

Le prove hanno dato il 20,5 % di risultati positivi. La percentuale è particolarmente elevata nelle mondariso che da più tempo lavorano in risaia, sì che si può ritenere che la maggioranza di esse contragga in vita la malattia.

#### BIBLIOGRAFIA.

- BABUDIERI B. Ann. Med. Nav. e Colon., 48, 389-401, 1942.  
 BAERMANN G.-ZUELZER M. C. f. Bakt., 105, 345-367, 1928.  
 GAEHTGENS W. Z. f. Immf., 96, 287-319, 1939.  
 KISKER A. Z. f. Immf., 85, 383-391, 1935.  
 MINO P. Z. f. Immf., 96, 466-485, 1939.  
 ID. Verh. D. Gesellsch. f. inn. Med. LII Kongr., 111-126, 1940.  
 ID. Klin. Wschr., 21, 337-342, 1942.

---

**Diritti di proprietà riservata** — *L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel POLICLINICO o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte.*

L'EDITORE.

Roma, 1943 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier.

C. FRUGONI, dir. — A. Pozzi, resp



# "IL POLICLINICO,"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

## PREZZI D'ABBONAMENTO ANNUO AL « POLICLINICO » PER L'ANNO 1943

Singoli:		Italia Estero		Cumulativi:		Italia Estero	
(1)	ALLA SOLA SEZIONE PRATICA (settimanale)	L. 100	L. 145	(2)	ALLE DUE SEZIONI (pratica e medica) . . .	L. 155	L. 210
(1-a)	ALLA SOLA SEZIONE MEDICA (mensile) . . .	L. 70	L. 80	(3)	ALLE DUE SEZIONI (pratica e chirurgica)	L. 155	L. 210
(1-b)	ALLA SOLA SEZIONE CHIRURGICA (mensile) .	L. 70	L. 80	(4)	ALLE TRE SEZIONI (prat., med. e chir.) .	L. 200	L. 275
Un numero separato della SEZIONE MEDICA o della CHIRURGICA L. 7; della PRATICA L. 5.							

## SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI. — I. - M. PASARGIKLIAN: *Sull'ossigenoterapia*. — II. - M. COPPO: *Fenomeni tensioattivi in essudati e trasudati*. (Nota preventiva).

## LAVORI ORIGINALI

### I.

ISTITUTO DI FISILOGIA DELLA R. UNIVERSITÀ DI MILANO

Direttore: Prof. R. MARGARIA

ISTITUTO DI CLINICA CHIRURGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI MILANO

Direttore: Prof. G. M. FASIANI

## SULL'OSSIGENOTERAPIA

di M. PASARGIKLIAN

In questi ultimi anni ha avuto un certo sviluppo la pratica della ossigenoterapia nelle affezioni polmonari e circolatorie. Essa è stata molto spesso coronata da successo, ma alcune volte il successo è mancato: ciò è dovuto più che altro alla inesatta interpretazione del meccanismo col quale si era stabilita l'anossia e alla scarsa conoscenza dei fattori che entrano in gioco nel determinare o nel rimuovere lo stato anossico. È necessario perciò una buona conoscenza di questi meccanismi anche per impedire che sia discreditato un mezzo terapeutico che è sicuramente di grande efficacia quando sia applicato con tecnica appropriata e quando vi sia una logica indicazione.

Col termine di *anossia* si indica uno stato di sofferenza dei tessuti dovuto alla diminuita possibilità da parte dei tessuti stessi di utilizzare l'ossigeno, in qualsiasi modo questo stato venga a determinarsi; per *anossie-mia* intendiamo invece una diminuzione dell'ossigeno nel sangue.



Anossia e anossiemia a volte decorrono parallelamente, ad esempio quando i tessuti sono anossici per la diminuita pressione parziale dell'O<sub>2</sub> (pO<sub>2</sub>) nell'aria inspirata, ed allora l'anossia è conseguenza dell'anossiemia (anossia anossiémica); a volte invece anossia e anossiemia non sono concomitanti, come ad es., nell'anossia istotossica, nella quale i tessuti sono incapaci di utilizzare l'ossigeno che giunge ad essi come norma, e che quindi si trova negli alveoli polmonari e nel sangue a pressione parziale normale (anossie non anossiémiche).

Secondo tale concetto e limitando il significato del termine di anossiemia unicamente alla condizione del sangue arterioso, noi possiamo dividere i vari tipi classici di anossia nel modo seguente:

Anossia	{	anossiémiche	{	anossica	a) da insuff. quantità di ossigeno nell'aria inspirata e nel sangue (mal di montagna, ecc.);
					b) da diffic. diffusione di ossigeno al sangue dei capillari polmonari (enfisema, edema pulm., ecc.);
					c) da ostacol. passaggio dell'aria attraverso le vie aeree parz. ostruite (stenosi bronchiali intrinseche-estrinseche);
					d) da formazione di uno shunt artero-venoso (perforazione dei setti, pervietà del dotto di Botallo, aree di epatizz. pulm.).
	{	non anossiémiche	{	anemica	a) da diminuzione reale della concentrazione dell'emoglobina (anemie);
					b) da diminuzione funzionale dell'Hb (avvelenamento da CO).
				stagnante	Da rallentamento di circolo per:
					a) cardiopatie; b) vasculopatie; c) vasculocardiopatie.
				istotossica	Da alterazioni dei meccanismi ossidoriduttori cellulari.

L'anossia tissulare, che alcuni autori (Landis, Jucker, 1942) hanno introdotto quale una quinta modalità di anossia che si verificherebbe particolarmente nei cardiopatici e che sarebbe dovuta ad una alterata diffusione dell'ossigeno attraverso la membrana capillare, è un termine irrazionale in quanto che l'anossia di qualsiasi tipo, è sempre, per definizione, un processo tissulare.

D'altra parte tale alterata diffusione, che sarebbe dovuta alla imbibizione edematosa dei tessuti che provocherebbe un aumento del percorso che le molecole di O<sub>2</sub> devono compiere per portarsi dal capillare sanguigno al luogo di utilizzazione nelle cellule, non può essere di entità apprezzabile per ovvie considerazioni di ordine fisico: infatti un aumento anche del 50 % del peso di un organo dovuto ad edema non corrisponderebbe che ad un aumento del 14 % nel percorso che le molecole di O<sub>2</sub> devono compiere: e



questa è una cifra trascurabile, tanto più se si pensa che non sono quasi mai gli organi più importanti quelli che vanno soggetti a edema nelle cardiopatie e se si pensa che la ossigenazione dei tessuti avviene normalmente in misura esuberante.

L'effetto immediato che si ottiene con la somministrazione di ossigeno è quello di aumentare la pressione parziale dell'ossigeno negli alveoli; elevando perciò il gradiente di pressione per questo gas fra l'aria alveolare ed il sangue venoso che giunge ai polmoni, si otterrà un aumento della forza che spinge le molecole di  $O_2$  dagli alveoli al sangue. Sarà quindi essenzialmente nelle anossie anossiemiche che si otterranno i più evidenti successi della ossigenoterapia in quanto che nelle altre forme essendo il sangue arterioso saturo di ossigeno, se anche aumentiamo la pressione parziale dell'ossigeno dell'aria in equilibrio con il sangue, non si potrà ottenere alcun aumento apprezzabile dell'ossiemo globina, dato che la saturazione dell'emo globina con l'ossigeno è pressochè completa.

Aumenterà invece la quantità di ossigeno che si trova fisicamente disciolta nel plasma, ma di poco, e in proporzione all'aumento della pressione parziale dell'ossigeno negli alveoli.

Ma anche dell'anossia anossica non tutte le forme beneficiano di questo aumento della pressione parziale dell' $O_2$  negli alveoli polmonari.



Le modalità a), b), c) della *anossia anossica* offrono, come è ovvio, la possibilità dei risultati più favorevoli dalla pratica della ossigenoterapia; in a) e c) essendo basso il  $pO_2$  a livello degli alveoli polmonari, e quindi del sangue, la somministrazione di  $O_2$  ristabilisce le condizioni ambientali fisiologiche; in b) invece il  $pO_2$  è basso solamente nel sangue e normale, o al disopra del normale, negli alveoli polmonari, essendo ostacolata la diffusione dell'ossigeno attraverso la membrana alveolare.

È naturale che affinché si abbia il miglioramento dell'ematosi, è necessario che le vie respiratorie siano pervie all'ossigeno inalato, altrimenti, se il polmone non può subire l'aereazione, come si verifica ad esempio nella pneumonite lobare, il sangue che attraversa questa zona passerà direttamente dal cuore destro al cuore sinistro senza subire il processo della arterializzazione: e ci troveremo allora nelle stesse condizioni che si verificano fisiologicamente nel feto e patologicamente nell'adulto, quando rimanga pervio l'orifizio e il dotto arterioso del Botallo.

In ognuno di questi casi il meccanismo fisiologico è lo stesso, e consiste in uno shunt artero-venoso indicato in d) dello schema sopra riportato.

Nello shunt artero-venoso il sangue che passa attraverso la superficie polmonare integra, sarà normalmente ossigenato ( $Hb_2$  98 %,  $pO_2$  100 mm Hg, cc  $O_2$  20 %).

Questo sangue arterializzato si unirà nel sistema venoso polmonare o nella sezione sinistra del cuore all'altro sangue, quello proveniente dalla



zona funzionalmente esclusa, che conserverà quindi tutte le caratteristiche del sangue venoso (circa  $\text{HbO}_2$  72 %,  $\text{pO}_2$  40 mm Hg, cc  $\text{O}_2$  14,5 %).

Nelle forme pure di shunt arterovenoso l'ossigenoterapia non può essere di utilità apprezzabile perchè l'aumento dell' $\text{O}_2$  negli alveoli non provoca un aumento della saturazione dell'Hb che è già massima nelle sezioni di polmone funzionanti, mentre non può aumentare il contenuto di  $\text{O}_2$  del sangue che dal sistema venoso si scarica direttamente nel sistema arterioso.

Nell'*anossia stagnante e istotossica* la ossigenoterapia non darà alcun esito favorevole, trattandosi di forme non anossiemiche: infatti in ambedue il  $\text{pO}_2$  è normale negli alveoli polmonari e nel sangue arterioso.

In questi casi senza anossiemia, in cui l'emoglobina è già completamente saturata con l'ossigeno, non è razionale l'applicazione della ossigenoterapia, in quanto che, non verificandosi dall'inalazione di  $\text{O}_2$  alcun aumento apprezzabile dell'ossi-emoglobina, il paziente non potrà ricavarne nessun beneficio reale, se si astrae da quello dovuto all'aumento dell'ossigeno fisicamente disciolto nel plasma e che è sempre di entità molto piccola.

Nell'*anossia anemica* la concentrazione di  $\text{O}_2$  normale nei polmoni è bassa nel sangue per diminuzione della emoglobina. Si comprende facilmente come la O. t. possa dare risultati favorevoli solo nei casi molto gravi, con sensibile diminuzione delle emazie: infatti il paziente ricaverà beneficio in questo caso da quel lieve aumento di  $\text{O}_2$  fisicamente disciolto nel plasma, aumento che si constata sempre in soggetti sottoposti a ossigenoterapia e che è proporzionale all'aumento del  $\text{pO}_2$  negli alveoli. Questo valore, se pure di scarsa entità in senso assoluto, acquista un valore relativo che può essere sensibile data la bassa capacità del sangue per l' $\text{O}_2$ .

Con il termine di anossia anemica noi consideriamo anche quelle forme indicate in b), in cui i globuli rossi, pur essendo contenuti nel sangue in concentrazione normale, non possono agire da vettori dell'ossigeno, essendo l'emoglobina legata a qualche altro gas per cui abbia maggiore affinità (CO).

Negli avvelenamenti da CO la somministrazione di ossigeno sarà di grande utilità oltre che per quanto si è detto precedentemente a proposito di tutti i tipi di anossia anemica, anche e soprattutto e perchè elevando il valore di tensione parziale dell'ossigeno negli alveoli e nel sangue, aumenta il rapporto fra la tensione dell' $\text{O}_2$  e la tensione del CO, che condiziona la distribuzione dei due gas nel legame con la molecola emoglobinica.

★  
★★

Da questa breve esposizione sull'anossia e i suoi meccanismi, possiamo trarre le indicazioni generali per una razionale applicazione dell'ossigeno in clinica: abbiamo visto come non si possa ricavare dall'ossigenoterapia alcun effetto utile e non sembri logicamente giustificabile la sua applicazione in tutte le forme di anossia senza anossiemia, vale a dire nelle forme stagnanti e istotossiche.

Sarà essenzialmente nell'anossia anossica che si otterranno i più evidenti successi dall'inalazione di ossigeno, ma anche in questo caso quando



si verifichino particolari condizioni, che cioè la superficie polmonare agisca effettivamente come una superficie respiratoria.

Si tenga però presente che la classificazione dell'anossia in vari tipi rappresenta uno schema fisiopatologico al quale è difficile far aderire tutti i casi che si presentano in clinica; infatti il più delle volte si osserveranno in pratica non forme pure di anossia, ma forme miste, nelle quali le varie modalità di anossia potranno presentarsi in uno stesso caso clinico sovrapposte in varia proporzione, a volte a decorso parallelo, indipendenti, a volte l'una quale conseguenza dell'altra.

Ad esempio in un grave scompenso di circolo all'anossia stagnante si può sovrapporre per l'insorgere di edema polmonare un'anossia anossica e il paziente può trovare giovamento dall'ossigenoterapia quando questa sia associata ad una terapia atta a rimuovere le cattive condizioni circolatorie che sono la causa prima dell'anossia.

È molto importante saper distinguere e differenziare queste varie condizioni per poter giudicare dell'opportunità di una ossigenoterapia ed adeguatamente valutare i risultati da essa ottenuti.

#### LA OSSIGENOTERAPIA NELLE AFFEZIONI POLMONARI

Da qualche tempo l'uso dell'ossigeno per inalazione ha acquistato, specie nei paesi d'oltre oceano, il significato di terapia di elezione in tutte le affezioni polmonari in genere, e in particolare nella polmonite e nell'edema polmonare.

Haines e Boothby (1929) della clinica Mayo riscontrarono un buon esito in seguito a ossigenoterapia nella polmonite. Solo in quei casi nei quali la somministrazione di ossigeno non era sufficiente a rimuovere la cianosi, si riscontrò l'esito letale.

Barach in 46 su 100 casi di polmonite osservati nota che, nonostante la somministrazione di ossigeno al 40-60 %, la concentrazione di  $O_2$  nel sangue non risale mai al valore normale.

Di questi 46 casi il 20 % ( $HbO_2$  70-75 % durante la somministrazione di  $O_2$ ) ebbe esito letale, il 45 % pur avendo una concentrazione di  $HbO_2$  nel sangue lievemente superiore (75-85 %), seguì la sorte dei primi, mentre solo il 35 %, nei quali la saturazione dell'emoglobina poté essere elevata al 90 % con la somministrazione di  $O_2$ , poté avviarsi alla guarigione.

Questi dati statistici dimostrano quanto abbia importante ai fini vitali negli anossiemi l'elevare la concentrazione di ossigeno nel sangue così da aumentare al massimo possibile la saturazione dell'emoglobina.

Barach e Binger (1926) hanno constatato quali effetti clinici immediati della ossigenoterapia in polmonitici anossiemi e cianotici, l'attenuazione e la scomparsa della cianosi, il rallentamento del polso con miglioramento di tutte le sue caratteristiche e la diminuzione del delirio, della dispnea e della irrequietudine.

Anche nella polmonite post-operatoria si ottengono ottimi risultati in seguito al trattamento precoce con ossigenoterapia.

Boothby, Haines, Binger, Jud, Moore e Wilder (1928) sostengono anzi



che la polmonite post-operatoria risponde meglio della polmonite primitiva alla ossigenoterapia, perchè la virulenza del microrganismo è minore e quindi l'organismo deve lottare quasi esclusivamente con l'anossiemia, mentre nella polmonite primitiva il fattore dominante della malattia è quello tossico infettivo. Questi Autori anzi consigliano la ossigenoterapia come mezzo profilattico per prevenire le complicazioni polmonari post-operatorie.

Secondo G. W. Crile (1932) la ossigenoterapia nei reparti chirurgici deve essere impiegata non solamente come trattamento terapeutico postoperatorio, ma applicata pure prima di ogni intervento chirurgico di una certa gravità, e cioè considerata alla stregua di tutti quei mezzi (cardiotonici, fleboclisi, ipodermoclisi, trasfusioni di sangue) coi quali si prepara il paziente che deve essere operato e lo si aiuta dopo l'intervento allo scopo di prevenire od ovviare a complicazioni cardiache, circolatorie e respiratorie.

Ma questo concetto non è razionale in quanto l'effetto dell'O<sub>2</sub> è immediato e non a lunga scadenza; e prima dell'intervento l'ammalato ha sempre ossigeno a sufficienza per i propri bisogni.

#### MECCANISMI DELL'ANOSSIA NELLA POLMONITE

Nella polmonite vari sono i meccanismi mediante i quali l'anossiemia può estrinsecarsi. Questi meccanismi possono essere divisi in 4 categorie:

1) *ventilazione polmonare inadeguata e insufficiente* al fabbisogno respiratorio. Ciò dipenderebbe dal fatto che gli atti respiratori si susseguono troppo rapidi e superficiali.

Meakins (1926) riconosce in ciò la causa dell'anossiemia del polmonitico; mentre d'altra parte Stadie, Binger e Davis (1928) negano che la tachipnea sia condizione sufficiente a determinare di per sé l'anossiemia constatata.

2) *un abbondante essudato intralveolare* che impedisce o limita l'accesso di aria al polmone nella zona infiltrata, così che il sangue che vi passa torna alla circolazione generale senza essere stato arterializzato; ne risulta, nella sezione sinistra del cuore, una miscelanza di sangue arterioso e venoso.

Stadie (1922) dimostrò che in genere quando il processo polmonitico è limitato ad una zona ben circoscritta, il paziente non è affetto che da una leggera cianosi, ed i segni fisici (ottusità, respiro bronchiale, rantoli) sono limitati alla zona malata.

Kline e Winternitz (1915) hanno dimostrato come in questa zona epatizzata vi sia scarsa o nessuna circolazione sanguigna, di modo che non potrebbe risultare una miscelanza in misura apprezzabile del sangue arterializzato con quello che non ha potuto arterializzarsi.

Quando invece il processo infiammatorio è diffuso con aree broncopolmonitiche sparse e secondarie, la circolazione sanguigna, secondo W. H. Potts (1932), si mantiene intatta, e si realizzeranno perciò le condizioni per lo stabilirsi di uno stato anossiémico.

3) *Alterata diffusibilità dei gas attraverso la membrana alveolare do-*



vuta ad edema e presenza di essudato liquido o fibrinoso o ad alterazione istologica dell'epitelio alveolare.

Barach (1921) ha richiamato particolarmente l'attenzione sul fatto che in queste condizioni gli scambi gassosi attraverso la parete alveolare sono essi assai difficili.

Questo fattore si fa massimamente risentire nelle aree pneumonitiche che circondano le grandi aree di epatizzazione.

4) *Difficoltà di circolazione nelle pareti alveolari*: secondo Kline e Winternitz (1915) nelle aree di epatizzazione grigia i capillari sanguigni verrebbero ostruiti da trombi, per cui in dette aree non sussisterebbe che un ben scarso circolo. Se questo disturbo fosse considerevolmente esteso, esso tenderebbe ad indurre, quale meccanismo di compenso alla diminuzione del letto vascolare, una accelerazione del flusso sanguigno nel rimanente distretto polmonare, abbreviando così la durata di contatto tra sangue ed aria e diminuendo quindi il grado di ossigenazione del sangue. Questa supposizione è confermata da recenti lavori di Binger, Brow, Branch (1924), Greene (1925) pur ammettendo la possibilità del meccanismo indicato da Kline e Winternitz è del parere che esso entri in gioco solo nei casi più gravi di polmonite, quando l'aumento delle velocità del sangue nei distretti sani del polmone è più che raddoppiato: egli infatti ritiene che il sangue si soffermi nei capillari polmonari circa 1'', ma che siano sufficienti  $2/5$  di secondo perchè si stabilisce un equilibrio di tensione di  $O_2$  fra sangue ed aria alveolare. Supponendo valido questo presupposto è ovvio che può essere consentito un notevole aumento della velocità del sangue nei capillari polmonari senza che si stabilisca anossia. Ma il presupposto di Green che sono sufficienti  $2/5$  di secondo per raggiungere l'equilibrio di tensione di  $O_2$ , non è confermato da altri ricercatori.

5) *Cambiamenti intrinseci nel sangue circolante*. Secondo Peabody (1915), l'anossia nella polmonite è determinata dalle modificazioni chimiche che il pneumococco induce nel sangue trasformando l'emoglobina in meta-emoglobina che non è più capace di legarsi con l'ossigeno. Se però il pneumococco è effettivamente capace di ossidare l'emoglobina « in vitro » non è mai stata riscontrata la presenza di metaemoglobina nel sangue di polmonitici.

Dall'esame di tutti questi meccanismi, dal diverso grado con cui essi cooperano nel determinare l'anossiemia, possiamo dedurre che sono particolarmente quelli relativi alle modificazioni patologiche delle superfici respiratorie che, o ostacolando la diffusione dei gas attraverso le membrane alveolari o rendendo del tutto impervi gli alveoli ai gas inalati, sono responsabili delle basse concentrazioni in ossigeno del sangue. Gli altri meccanismi o non hanno grande importanza pratica o non sono stati sufficientemente chiariti.

Si produce quindi nel polmonitico una anossia anossica che, nella polmonite lobare pura, non può essere ristorata da alcuna inalazione di ossigeno in quanto che la zona ammalata, essendo epatizzata, non è pervia al gas inalato.



Le lesioni anatomiche escludendo funzionalmente la zona lesa, non permettendo la circolazione del sangue attraverso di essa, vengono a determinare condizioni tali che potrebbero essere definite con l'espressione di « shunt arterovenoso », perchè esse equivalgono, dal punto di vista dell'ossigenazione, all'arresto completo della circolazione nel territorio leso.

In tal caso la ossigenoterapia non può essere di utilità apprezzabile, perchè l'aumento di  $O_2$  nella parte sana del polmone non può provocare un aumento della saturazione dell'Hb poichè questa è già massima, e nemmeno può aumentare il contenuto in  $O_2$  di quel sangue che, circolando per la zona malata, non può ossigenarsi.

Solo l'anossia che si stabilisce secondo il meccanismo 3), è cioè per diminuita diffusibilità del gas attraverso l'epitelio alveolare, è suscettibile di essere rimossa con la inalazione di ossigeno, perchè in questo caso, un aumento della pressione parziale dell'ossigeno negli alveoli facilita il passaggio di questo gas verso il sangue.

#### ESPERIENZE PERSONALI.

Poichè per le ragioni precedentemente esposte non sembra logico attendersi dall'applicazione dell'ossigenoterapia nelle polmoniti lobari un beneficio costante, appaiono difficilmente spiegabili i risultati clinici e sperimentali straordinariamente ottimistici ottenuti da alcuni autori.

In considerazione di ciò sono state eseguite nella Clinica Chirurgica di Milano delle ricerche su un certo numero di operati in narcosi eterea per affezioni diverse (generalmente addominali), allo scopo di stabilire se effettivamente la ossigenoterapia modificasse in modo tale la saturazione del sangue in  $O_2$  da giustificare la sua applicazione su larga scala nei polmonitici e in tutti gli operati in genere.

#### METODO DI STUDIO.

Dei 26 malati studiati, 18 (Gruppo I) erano individui che avevano da poche ore subito un intervento operatorio addominale o extraaddominale in narcosi eterea, non sofferenti, almeno inizialmente, di forme polmonari. Si è fatta appositamente cadere la scelta su individui trattati con narcosi eterea perchè questo tipo di anestesia è quello che più predispone alle infiammazioni dell'apparato respiratorio.

Nel secondo gruppo sono stati inclusi soggetti (8 individui) affetti da polmonite lobare postoperatoria clinicamente e radiologicamente constatata.

La tecnica sperimentale seguita consisteva nell'applicazione della ossigenoterapia e nella misurazione dei valori dei gas del sangue arterioso e dell'aria alveolare prima e dopo il trattamento con ossigeno.



## PROTOCOLLI SPERIMENTALI — GRUPPO I.

ESPERIENZA N. 1. — B. G., di anni 23. - Malattia: appendicite cronica. - Intervento: appendicectomia. - Tempo di narcosi: 35'. - Tempo di ossigenoterapia: 20'. - Esame ematologico: Emometria, 72 %; Globuli rossi, 4.800.000; Valore glob., 0,75.

INDICI	Prima dell'inalazione di ossigeno		Dopo inalazione di ossigeno		Differenza	
	Sangue	Aria alveolare	Sangue	Aria alveolare	Sangue	Aria alveolare
% CO <sub>2</sub> cc.	S.T. 47,8	4,5	47	4,5	— 0,8	—
% CO <sub>2</sub> cc.	S.S. 58	—	57,5	—	— 0,5	—
p CO <sub>2</sub> mm. Hg.	—	35	—	35	—	—
% O <sub>2</sub> cc.	20,1	15,8	20,1	36	—	+ 20,2
p O <sub>2</sub> mm. Hg.	100	120	100	252	—	+ 132
% HbO <sub>2</sub>	100	—	100	—	—	—
pH	7,41	—	7,4	—	— 0,01	—

Per tutte le tabelle dei protocolli sperimentali del Gruppo I « S. T. » e « S. S. » si riferiscono rispettivamente ai valori % del CO<sub>2</sub> nel sangue in toto e nel siero di sangue.

ESPERIENZA N. 2. — O. G., di anni 52. - Malattia: scirro mammario. - Intervento: asportazione mammella e muscoli pettorali. - Tempo di narcosi: 40'. - Tempo di ossigenoterapia: 20'. - Esame ematologico: Emometria, 86 %; Globuli rossi, 4.800.000; Valore glob., 0,9.

INDICI	Prima dell'inalazione di ossigeno		Dopo inalazione di ossigeno		Differenza	
	Sangue	Aria alveolare	Sangue	Aria alveolare	Sangue	Aria alveolare
% CO <sub>2</sub> cc.	S.T. 48,2	3,8	47,8	5	— 0,4	+ 1,2
% CO <sub>2</sub> cc.	S.S. 58	—	56	—	— 2	—
p CO <sub>2</sub> mm. Hg.	—	30	—	35	—	+ 5
% O <sub>2</sub> cc.	18,5	15,5	20	60	+ 1,5	+ 44,5
p O <sub>2</sub> mm. Hg.	60	110	100	420	+ 40	+ 310
% HbO <sub>2</sub>	97	—	100	—	+ 3	—
pH	7,41	—	7,4	—	— 0,01	—



ESPERIENZA N. 3. — R. A., di anni 50. - Malattia: Colecistite calcolosa. - Intervento: Colecistectomia. - Tempo di narcosi: 40'. - Tempo di ossigenoterapia: 30'. - Esame ematologico: Emometria, 107; Globuli rossi, 4.500.000; Valore glob., 1,1.

INDICI	Prima dell'inalazione di ossigeno		Dopo inalazione di ossigeno		Differenza	
	Sangue	Aria alveolare	Sangue	Aria alveolare	Sangue	Aria alveolare
% CO <sub>2</sub> cc.	S.T. 47,5	5,5	45,8	5	— 1,7	— 0,5
% CO <sub>2</sub> cc.	S.S. 57,5	—	56	—	— 1,5	—
p CO <sub>2</sub> mm. Hg.	—	35	—	35	—	—
% O <sub>2</sub> cc.	19,6	16	21	58	+ 1,4	+ 42
p O <sub>2</sub> mm. Hg.	100	110	100	410	—	+ 300
% HbO <sub>2</sub>	98	—	100	—	+ 2	—
pH	7,41	—	7,4	—	— 0,01	—

ESPERIENZA N. 4. — M. L., di anni 12. - Malattia: Appendicite subacuta. - Intervento: Appendicectomia. - Tempo di narcosi: 25'. - Tempo di ossigenoterapia: 20'. - Esame ematologico: Emometria, 88 %; Globuli rossi, 4.900.000; Valore glob., 0,9.

INDICI	Prima dell'inalazione di ossigeno		Dopo inalazione di ossigeno		Differenza	
	Sangue	Aria alveolare	Sangue	Aria alveolare	Sangue	Aria alveolare
% CO <sub>2</sub> cc.	S.T. 48	5,2	47,5	4,9	— 0,5	— 0,3
% CO <sub>2</sub> cc.	S.S. 59	—	58,5	—	— 0,5	—
p CO <sub>2</sub> mm. Hg.	—	36,5	—	35	— 1,5	—
% O <sub>2</sub> cc.	20	15,8	20,9	66	+ 0,9	+ 50,2
p O <sub>2</sub> mm. Hg.	100	107	100	462	—	+ 355
% HbO <sub>2</sub>	100	—	100	—	—	—
pH	7,42	—	7,41	—	— 0,01	



ESPERIENZA N. 5. — F. C., di anni 15. - Malattia: Appendicite cronica. - Intervento: Appendicectomia. - Tempo di narcosi: 25'. - Tempo di ossigenoterapia: 20'. - Esame ematologico: Emometria, 78 %; Globuli rossi, 4.900.000; Valore glob., 0,8.

INDICI	Prima dell'inalazione di ossigeno		Dopo inalazione di ossigeno		Differenza	
	Sangue	Aria alveolare	Sangue	Aria alveolare	Sangue	Aria alveolare
% CO <sub>2</sub>	S.T.					
cc.	47	5	47	3,7	—	— 1,3
% CO <sub>2</sub>	S.S.					
cc.	58,5	—	58,5	—	—	—
p CO <sub>2</sub>						
mm. Hg.	—	35	—	30	—	— 5
% O <sub>2</sub>						
cc.	19,4	15,5	21	57	+ 1,6	+ 41,5
p O <sub>2</sub>						
mm. Hg.	95	110	100	400	+ 5	+ 290
% HbO <sub>2</sub>	97	—	100	—	+ 3	—
pH	7,41	—	7,41	—	—	—

ESPERIENZA N. 6. — R. L., di anni 36. - Malattia: Colecistite calcolosa. - Intervento: Colecistectomia. - Tempo di narcosi: 40'. - Tempo di ossigenoterapia: 20'. - Esame ematologico: Emometria, 96 %; Globuli rossi, 4.950.000; Valore glob., 0,98.

INDICI	Prima dell'inalazione di ossigeno		Dopo inalazione di ossigeno		Differenza	
	Sangue	Aria alveolare	Sangue	Aria alveolare	Sangue	Aria alveolare
% CO <sub>2</sub>	S.T.					
cc.	47,5	5,3	48	5,9	+ 0,5	+ 0,6
% CO <sub>2</sub>	S.S.					
cc.	58,5	—	59	—	+ 0,5	—
p CO <sub>2</sub>						
mm. Hg.	—	37	—	41	—	+ 4
% O <sub>2</sub>						
cc.	20	15,8	21	64	+ 1	+ 48,2
p O <sub>2</sub>						
mm. Hg.	100	110	100	440	—	+ 330
% HbO <sub>2</sub>	100	—	100	—	—	—
pH	7,46	—	7,42	—	— 0,02	—



ESPERIENZA N. 7. — M. O., di anni 67. - Malattia: Adenocarcinoma mammella. - Intervento: Asportazione mammella. - Tempo di narcosi: 40'. - Tempo di ossigenoterapia: 20' - Esame ematologico: Emometria, 90 %; Globuli rossi, 5.000.000; Valore glob., 0,9.

INDICI	Prima dell'inalazione di ossigeno		Dopo inalazione di ossigeno		Differenza	
	Sangue	Aria alveolare	Sangue	Aria alveolare	Sangue	Aria alveolare
% CO <sub>2</sub>	S.T.					
cc.	48	6,2	50	5,2	+ 2	— 1
% CO <sub>2</sub>	S.S.					
cc.	57,1	—	60,5	—	+ 3,4	—
p CO <sub>2</sub>						
mm. Hg.	—	43	—	37	—	— 6
% O <sub>2</sub>						
cc.	20	14,7	22	57	+ 2	+ 42,3
p O <sub>2</sub>						
mm. Hg.	100	105	100	400	—	+ 295
% HbO <sub>2</sub>	100	—	100	—	—	—
pH	7,4	—	7,5	—	+ 0,1	—

ESPERIENZA N. 8. — F. A., di anni 68. - Malattia: Carcinoma mammella. - Intervento: Asportazione mammella. - Tempo di narcosi, 45'. - Tempo di ossigenoterapia: 20'. - Esame ematologico: Emometria, 66 %; Globuli rossi, 4.500.000; Valore glob., 0,74.

INDICI	Prima dell'inalazione di ossigeno		Dopo inalazione di ossigeno		Differenza	
	Sangue	Aria alveolare	Sangue	Aria alveolare	Sangue	Aria alveolare
% CO <sub>2</sub>	S.T.					
cc.	47	5	46,5	5,3	— 0,5	+ 0,3
% CO <sub>2</sub>	S.S.					
cc.	57,3	—	56,7	—	— 0,6	—
p CO <sub>2</sub>						
mm. Hg.	—	35	—	38	—	+ 3
% O <sub>2</sub>						
cc.	19,5	16	20,5	59	+ 1	+ 43
p O <sub>2</sub>						
mm. Hg.	98	110,5	100	410	+ 2	+ 299,5
% HbO <sub>2</sub>	97	—	100	—	+ 3	—
pH	7,48	—	7,44	—	— 0,04	—



ESPERIENZA N. 9. — E. S., di anni 45. - Malattia: Colecistite calcolosa ed empiema della cistifellea. - Intervento: Colecistectomia. - Tempo di narcosi: 50'. - Tempo di ossigenoterapia: 25'. - Esame ematologico: Emometria, 78 %; Globuli rossi: 4.900.000; Valore glob., 0,8.

INDICI	Prima dell'inalazione di ossigeno		Dopo inalazione di ossigeno		Differenza	
	Sangue	Aria alveolare	Sangue	Aria alveolare	Sangue	Aria alveolare
% CO <sub>2</sub>	S.T.					
cc.	48	5,4	47,5	5,5	- 0,5	+ 0,1
% CO <sub>2</sub>	S.S.					
cc.	60,5	—	57,5	—	- 3	—
p CO <sub>2</sub>						
mm. Hg.	—	38	—	39	—	+ 1
% O <sub>2</sub>						
cc.	19	16	21	63	+ 2	+ 47
p O <sub>2</sub>						
mm. Hg.	98	112	100	440	+ 2	+ 328
% HbO <sub>2</sub>	95	—	100	—	+ 5	—
pH	7,46	—	7,42	—	- 0,04	—

ESPERIENZA N. 10. — M. F., di anni 46. - Malattia: Colecistite calcolosa. - Intervento: Colecistectomia. - Tempo di narcosi: 45'. - Tempo di ossigenoterapia: 25'. - Esame ematologico: Emometria, 96 %; Globuli rossi, 5.100.000; Valore glob., 0,92.

INDICI	Prima dell'inalazione di ossigeno		Dopo inalazione di ossigeno		Differenza	
	Sangue	Aria alveolare	Sangue	Aria alveolare	Sangue	Aria alveolare
% CO <sub>2</sub>	S.T.					
cc.	48	5	48	4,8	—	- 0,2
% CO <sub>2</sub>	S.S.					
cc.	57,12	—	57,12	—	—	—
p CO <sub>2</sub>						
mm. Hg.	—	35	—	34	—	- 1
% O <sub>2</sub>						
cc.	20	15,5	21,5	57	+ 1,5	+ 41,5
p O <sub>2</sub>						
mm. Hg.	100	110	100	400	—	+ 290
% HbO <sub>2</sub>	100	—	100	—	—	—
pH	7,49	—	7,5	—	+ 0,01	—



ESPERIENZA N. 11. — C. C., di anni 38. - Malattia: Colecistite cronica. - Intervento: Colecistectomia. - Tempo di narcosi: 45'. - Tempo di ossigenoterapia: 25'. - Esame ematologico: Emometria, 72 %; Globuli rossi, 4.500.000; Valore glob., 0,69.

INDICI	Prima dell'inalazione di ossigeno		Dopo inalazione di ossigeno		Differenza	
	Sangue	Aria alveolare	Sangue	Aria alveolare	Sangue	Aria alveolare
% CO <sub>2</sub>	S.T.					
cc.	48	5,8	48	5	—	— 0,8
% CO <sub>2</sub>	S.S.					
cc.	58,56	—	58,08	—	— 0,48	—
% CO <sub>2</sub>						
mm. Hg.	—	41	—	35	—	— 6
p O <sub>2</sub>						
cc.	19,3	16	20,7	62	+ 1,4	+ 46
p O <sub>2</sub>						
mm. Hg.	96	110	100	430	+ 4	+ 320
% HbO <sub>2</sub>	96	—	100	—	+ 4	—
pH	7,42	—	7,49	—	+ 0,07	—

ESPERIENZA N. 12. — P. R., di anni 29. - Malattia: Colecistite cronica. - Intervento: Colecistectomia. - Tempo di narcosi: 40'. - Tempo di ossigenoterapia: 25'. - Esame ematologico: Emometria: 100%; Globuli rossi, 5.000.000; Valore glob., 1.

INDICI	Prima dell'inalazione di ossigeno		Dopo inalazione di ossigeno		Differenza	
	Sangue	Aria alveolare	Sangue	Aria alveolare	Sangue	Aria alveolare
% CO <sub>2</sub>	S.T.					
cc.	47,5	6,2	47	5,6	— 0,5	— 0,6
% CO <sub>2</sub>	S.S.					
cc.	58,42	—	58,28	—	— 0,14	—
% CO <sub>2</sub>						
mm. Hg.	—	43	—	39	—	— 4
p O <sub>2</sub>						
cc.	21	15	21,5	70	+ 0,5	+ 55
p O <sub>2</sub>						
mm. Hg.	100	105	100	490	—	+ 385
% HbO <sub>2</sub>	100	—	100	—	—	—
pH	7,4	—	7,44	—	+ 0,04	—



ESPERIENZA N. 13. — C. A., di anni 31. - Malattia: Colecistite cronica. - Intervento: Colecistectomia. - Tempo di narcosi: 45'. - Tempo di ossigenoterapia: 25'. - Esame ematologico: Emometria, 102. - Globuli rossi, 4.700.000; Valore glob., 1,5.

INDICI	Prima dell'inalazione di ossigeno		Dopo inalazione di ossigeno		Differenza	
	Sangue	Aria alveolare	Sangue	Aria alveolare	Sangue	Aria alveolare
% CO <sub>2</sub>	S.T.					
cc.	50	5,5	47	5,2	— 3	— 0,3
% CO <sub>2</sub>	S.S.					
cc.	62	—	58,28	—	+ 3,72	—
p CO <sub>2</sub>						
mm. Hg.	—	39	—	36,2	—	— 2,8
% O <sub>2</sub>						
cc.	18,9	15	20,2	62	+ 1,3	+ 47
p O <sub>2</sub>						
mm. Hg.	94	108	100	435	+ 6	+ 327
% HbO <sub>2</sub>	94	—	100	—	+ 6	—
pH	7,46	—	7,48	—	+ 0,02	—

ESPERIENZA N. 14. — V. F., di anni 14. - Malattia: Appendicite cronica. - Intervento: Appendicectomia. - Tempo di narcosi: 25'. - Tempo di ossigenoterapia: 20'. - Esame ematologico: Emometria, 96 %; Globuli rossi, 5.000.000; Valore glob., 0,9.

INDICI	Prima dell'inalazione di ossigeno		Dopo inalazione di ossigeno		Differenza	
	Sangue	Aria alveolare	Sangue	Aria alveolare	Sangue	Aria alveolare
% CO <sub>2</sub>	S.T.					
cc.	47,9	5,9	48	5,2	+ 0,1	— 0,7
% CO <sub>2</sub>	S.S.					
cc.	58,91	—	59,52	—	+ 0,61	—
p CO <sub>2</sub>						
mm. Hg.	10	42	—	36	—	— 6
% O <sub>2</sub>						
cc.	19,9	15,1	21	60	+ 1,1	+ 44,9
p O <sub>2</sub>						
mm. Hg.	100	106	100	420	—	+ 314
% HbO <sub>2</sub>	100	—	100	—	—	—
pH	7,42	—	7,49	—	+ 0,07	—



ESPERIENZA N. 15. — B. D., di anni 26. - Malattia: Appendicite cronica. - Intervento: Appendicectomy. - Tempo di narcosi: 35'. - Tempo di ossigenoterapia: 20'. - Esame ematologico: Emometria, 80 %; Globuli rossi, 5.000.000; Valore glob., 0,8.

INDICI	Prima dell'inalazione di ossigeno		Dopo inalazione di ossigeno		Differenza	
	Sangue	Aria alveolare	Sangue	Aria alveolare	Sangue	Aria alveolare
% CO <sub>2</sub> ec.	S.T. 47,8	5,3	48	4,5	+ 0,2	— 0,8
% CO <sub>2</sub> cc.	S.S. 57,36	—	60,48	—	+ 3,12	—
p CO <sub>2</sub> mm. Hg.	—	37	—	32	—	— 5
% O <sub>2</sub> cc.	20,5	14,5	21,8	52	+ 1,3	+ 37,5
p O <sub>2</sub> mm. Hg.	100	98	100	370	—	+ 272
% HbO <sub>2</sub>	100	—	100	—	—	—
pH	7,44	—	7,52	—	+ 0,08	—

ESPERIENZA N. 16. — P. P., di anni 38. - Malattia: Appendicite subacuta. - Intervento: Appendicectomy. - Tempo di narcosi: 35'. - Tempo di ossigenoterapia: 25'. - Esame ematologico: Emometria, 78 %; Globuli rossi, 5.700.000; Valore glob., 0,8.

INDICI	Prima dell'inalazione di ossigeno		Dopo inalazione di ossigeno		Differenza	
	Sangue	Aria alveolare	Sangue	Aria alveolare	Sangue	Aria alveolare
% CO <sub>2</sub> cc.	S.T. 49,5	5	48	5,9	— 1,5	+ 0,9
% CO <sub>2</sub> cc.	S.S. 61,38	—	59,04	—	— 2,34	—
p CO <sub>2</sub> mm. Hg.	—	35	—	41,5	—	+ 6,5
% O <sub>2</sub> cc.	19,6	14	21	66	+ 1,4	+ 52
p O <sub>2</sub> mm. Hg.	98	100	100	460	+ 2	+ 360
% HbO <sub>2</sub>	98	—	100	—	+ 2	—
pH	7,51	—	7,41	—	— 0,10	—



ESPERIENZA N. 17. — R. V., di anni 34. - Carcinoma mammella d. - Intervento: Asportazione mammella e muscoli pettorali. - Tempo di narcosi: 45'. - Tempo di ossigenoterapia: 25'. - Esame ematologico: Emometria, 98 %; Globuli rossi, 4.900.000; Valore globulare, 1,1.

INDICI	Prima dell'inalazione di ossigeno		Dopo inalazione di ossigeno		Differenza	
	Sangue	Aria alveolare	Sangue	Aria alveolare	Sangue	Aria alveolare
% CO <sub>2</sub>	S.T.					
cc.	47,8	4,8	45	5,1	- 2,8	+ 0,3
% CO <sub>2</sub>	S.S.					
cc.	59,27	—	54	—	- 5,27	—
p CO <sub>2</sub>						
mm. Hg.	—	34	—	35	—	+ 1
% O <sub>2</sub>						
cc.	20,1	16	22	55	+ 1,9	+ 39
p O <sub>2</sub>						
mm. Hg.	100	110	100	380	—	+ 270
% HbO <sub>2</sub>	100	—	100	—	—	—
pH	7,5	—	7,46	—	- 0,04	—

ESPERIENZA N. 18. — C. A., di anni 38. - Malattia: Calcolosi renale bilaterale. - Intervento: Nefrotomia d. Tempo di narcosi: 40'. - Tempo di ossigenoterapia: 25'. - Esame ematologico: Emometria, 84 %; Globuli rossi, 4.900.000; Valore glob., 0,8.

INDICI	Prima dell'inalazione di ossigeno		Dopo inalazione di ossigeno		Differenza	
	Sangue	Aria alveolare	Sangue	Aria alveolare	Sangue	Aria alveolare
% CO <sub>2</sub>	S.T.					
cc.	47	5	47,8	5,3	+ 0,8	+ 0,3
% CO <sub>2</sub>	S.S.					
cc.	58,75	—	59,27	—	+ 0,52	—
p CO <sub>2</sub>						
mm. Hg.	—	35	—	37	—	+ 2
% O <sub>2</sub>						
cc.	19	15,5	20,5	59	+ 1,5	+ 43,5
% O <sub>2</sub>						
mm. Hg.	95	115	100	415	+ 5	+ 300
% HbO <sub>2</sub>	95	—	100	—	+ 5	—
pH	7,5	—	7,47	—	- 0,03	—



## PROTOCOLLI SPERIMENTALI — GRUPPO II

ESPERIENZA N. 1. — M. M., anni 35. - Malattia: Colecistite calcolosa. - Intervento: Colecistectomia. - Tempo di narcosi: 45'. - Tempo di ossigenoterapia: 2 ore. - Esame ematologico: Emometria, 100; Globuli rossi, 5.200.000; Valore glob., 0,98.

INDICI		S A N G U E		
		Prima dell'inalazione di ossigeno	Dopo inalazione di ossigeno	Differenze
% CO <sub>2</sub>	cc.	53,5	52	— 1,5
% O <sub>2</sub>	cc.	18	19	+ 1
% HbO <sub>2</sub>		90	95	+ 5

ESPERIENZA N. 2. — S. L., di anni 20. - Malattia: Appendicite acuta. - Intervento: Appendicectomia. - Tempo di narcosi: 38'. - Tempo di ossigenoterapia: 2 ore. - Esame ematologico: Emometria, 88 %; Globuli rossi, 5.000.000; Valore glob., 0,8.

INDICI		S A N G U E		
		Prima dell'inalazione di ossigeno	Dopo inalazione di ossigeno	Differenze
% CO <sub>2</sub>	cc.	51	53	+ 2
% O <sub>2</sub>	cc.	17,5	18,1	+ 0,6
% HbO <sub>2</sub>		88	90	+ 2



ESPERIENZA N. 3. — B. C., di anni 47. - Malattia: Colecistite calcolosa. - Intervento: Colecistectomia. - Tempo di narcosi: 45'. - Tempo di ossigenoterapia: 2 ore. - Esame ematologico: Emometria, 92%; Globuli rossi, 5.100.000; Valore glob., 0,9.

INDICI	S A N G U E		
	Prima dell'inalazione di ossigeno	Dopo inalazione di ossigeno	Differenze
% CO <sub>2</sub> cc.	52	51,8	— 0,2
% O <sub>2</sub> cc.	18,5	19,6	+ 1,1
% HbO <sub>2</sub>	92	98	+ 6

ESPERIENZA N. 4. — A. A., di anni 31. - Malattia: Colecistite calcolosa. - Intervento: Colecistectomia. - Tempo di narcosi: 45'. - Tempo di ossigenoterapia: 2 ore. - Esame ematologico: Emometria, 96%; Globuli rossi, 5.100.000; Valore glob., 0,9.

INDICI	S A N G U E		
	Prima dell'inalazione di ossigeno	Dopo inalazione di ossigeno	Differenze
% CO <sub>2</sub> cc.	47	48	+ 1
% O <sub>2</sub> cc.	19,6	20	+ 0,4
% HbO <sub>2</sub>	98	100	+



ESPERIENZA N. 5. — B. A., di anni 50. - Malattia: Carcinoma gastrico. - Intervento: Gastrectomia. - Tempo di narcosi: 60'. - Tempo di ossigenoterapia: 2 ore. - Esame ematologico: Emometria, 90 %; Globuli rossi, 5.000.000; Valore glob., 0,9.

INDICI		S A N G U E		
		Prima dell'inalazione di ossigeno	Dopo inalazione di ossigeno	Differenze
% CO <sub>2</sub>	cc.	50	50	—
% O <sub>2</sub>	cc.	18	19,2	+ 1,2
% HbO <sub>2</sub>		90	96	+ 6

ESPERIENZA N. 6. — G. L., di anni 50. - Malattia: Colecistite calcolosa. - Intervento: Colecistectomia. - Tempo di narcosi: 45'. - Tempo di ossigenoterapia: 2 ore. - Esame ematologico: Emometria, 96 %; Globuli rossi, 5.200.000; Valore glob., 0,9.

INDICI		S A N G U E		
		Prima dell'inalazione di ossigeno	Dopo inalazione di ossigeno	Differenze
% CO <sub>2</sub>	cc.	53,5	50	— 3,5
% O <sub>2</sub>	cc.	17,8	19	+ 1,2
% HbO <sub>2</sub>		89	95	+ 6



ESPERIENZA N. 7. — B. A., di anni 56. - Malattia: Colecistite calcolosa. - Intervento: Colecistectomia. - Tempo di narcosi: 45'. - Tempo di ossigenoterapia: 2 ore. - Esame ematologico: Emometria, 80 %; Globuli rossi, 5.000.000; Valore glob., 0,8.

INDICI		S A N G U E		
		Prima dell'inalazione di ossigeno	Dopo inalazione di ossigeno	Differenze
% CO <sub>2</sub>	cc.	51	51	—
% O <sub>2</sub>	cc.	18,1	18,5	+ 0,4
% HbO <sub>2</sub>		90	92	+ 2

ESPERIENZA N. 8. — T. E., di anni 41. - Malattia: Ulcera duodenale. - Intervento: Gastroresezione. - Tempo di narcosi: 60'. - Tempo di ossigenoterapia: 3 ore. - Esame ematologico: Emometria, 92 %; Globuli rossi, 5.300.000; Valore glob., 0,9.

INDICI		S A N G U E		
		Prima dell'inalazione di ossigeno	Dopo inalazione di ossigeno	Differenze
% CO <sub>2</sub>	cc.	50	51	+ 1
% O <sub>2</sub>	cc.	18,5	19,2	+ 0,7
% HbO <sub>2</sub>		92	96	+ 4



Per queste determinazioni ci siamo serviti rispettivamente dell'apparecchio di Van Slyke e dell'apparecchio di Haldane-Margaria. Per l'ossigenoterapia abbiamo usato l'apparecchio Margaria.

Il metodo di studio varia nei suoi dettagli a seconda della situazione clinica.

Agli ammalati del gruppo I l'ossigenoterapia è stata praticata 3-4-5 ore dopo l'intervento operatorio (appena cessata l'azione dell'anestetico) e prolungata per 20-60 minuti.

Invece con gli ammalati del gruppo II la ossigenoterapia è stata iniziata solo a polmonite conclamata e prolungata 3-4 ore.

Durante questo periodo gli ammalati venivano normalmente trattati con le solite cure (cardiotonici, sulfamidici).

In questi ultimi pazienti non abbiamo eseguito esami di aria alveolare, dato che le condizioni di prelievo erano rese particolarmente difficili dallo stato generale di irrequietezza e di ottusità dei soggetti. D'altra parte non si ha alcuna ragione di ritenere che la composizione dell'aria alveolare prima e dopo l'applicazione di ossigenoterapia dovesse essere sensibilmente diversa da quella osservata nei malati del gruppo I.

I valori di pH sono stati calcolati dai nomogrammi di Van Slyke e Sendroy, in base all'equazione di Henderson-Hasselbach.

Dall'esame comparativo dei vari dati rileviamo come il sangue arterioso di questi pazienti sia già completamente saturato in  $O_2$  prima dell'ossigenoterapia.

L'aumento dell'ossigeno nel sangue dopo le inalazioni di  $O_2$ , non supera il valore medio di cc. 1,3 % ed è dovuto alla maggiore quantità di  $O_2$  che si trova fisicamente disciolto nel plasma, in proporzione alla maggiore concentrazione di questo gas negli alveoli, la cui pressione parziale è generalmente aumentata 4 volte il normale.

Appare perciò ingiustificata la pratica sistematica dell'ossigenoterapia dopo ogni intervento operatorio e dato che le condizioni di ematosi sono in tal caso normali e dato che, come si è detto precedentemente, l'ossigenoterapia non ha che un effetto immediato e non si può pensare ad una azione profilattica.

Quando non esiste anossiemia, dall'ossigenoterapia non ci si può dunque attendere alcun effetto utile.

Come possiamo vedere dai dati espressi nelle tabelle indicanti i valori gasanalitici prima della inalazione di ossigeno, la percentuale di  $O_2$  nel sangue arterioso di questi malati è nettamente inferiore al valore corrispondente alla capacità del sangue per l'ossigeno, il che dimostra la presenza di uno stato di anossia anossiémica.

L'ossigenoterapia in questi malati è stata prolungata fino a 3-4 ore allo scopo di mantenere per più tempo elevata la concentrazione dell'ossigeno negli alveoli polmonari.

Per tutto questo tempo si è raggiunta, con la somministrazione di ossigeno, un valore del 60 % circa di questo gas negli alveoli e quindi un valore



di pressione parziale di oltre 400 mm Hg., vale a dire 4 volte il valore normale.

Ciò nonostante dall'esame comparativo dei valori ricavati dalle analisi dei gas del sangue prima e dopo l'ossigenoterapia, si osserva che la pressione parziale dell'O<sub>2</sub> si mantiene molto bassa, ad un valore insufficiente per saturare con O<sub>2</sub> tutta l'emoglobina: infatti la somministrazione di ossigeno non ha condotto ad un apprezzabile aumento dell'O<sub>2</sub> del sangue (0,8 % cc. in media) e l'O<sub>2</sub> nel sangue arterioso si mantiene ad un valore nettamente inferiore a quello corrispondente alla capacità del sangue per questo gas.

Naturalmente la percentuale in CO<sub>2</sub> nel sangue, che in questi malati si presenta elevata, non viene nè apprezzabilmente nè regolarmente modificata perchè la somministrazione di ossigeno, se può favorire il passaggio di questo gas nel sangue, non interviene minimamente nel favorire l'emissione del CO<sub>2</sub>.

Da tutto ciò dobbiamo concludere che nelle polmoniti, quando si tratti di forme lobari pure come quelle presentate, l'ossigenoterapia rimane inefficace perchè, come abbiamo enunciato precedentemente, ci troviamo di fronte ad anossiemia che si esplica col meccanismo di uno shunt artero-venoso.

Naturalmente in clinica non ci troviamo sempre di fronte a casi puri: accanto ad un focolaio di epatizzazione vi può essere una zona di polmone che è semplicemente edematosa, ed il sangue che passa per questa zona uscirà meglio arterializzato se si eleva la concentrazione dell'ossigeno nei polmoni.

Questo spiega e il leggero aumento della percentuale dell'O<sub>2</sub> nel sangue notata nei casi presentati, e come l'ossigenoterapia, accanto a risultati nulli, talvolta abbia dato dei risultati discreti o anche buoni.

È però a mio modo di vedere, un po' eccessivo il numero dei risultati favorevoli che molti autori ottengono dalla ossigenoterapia nelle polmoniti: troppo spesso forse ci si limita alla valutazione di fatti indiretti, quali la diminuzione della dispnea e la regolarizzazione del polso, che possono essere ascritti a condizioni psicologiche indotte dalla pratica terapeutica e dal dispositivo impiegato, come vedremo in seguito; mentre si tralasciano le ricerche gas-analitiche, che veramente danno un'esatta misura del beneficio ottenuto dal paziente secondo un meccanismo fisiopatologico, o si sottopone uno stesso malato a diverse specie di cure contemporaneamente, in modo da poter difficilmente sceverare l'esatto valore di ciascuna di esse.

#### LA OSSIGENOTERAPIA NELLE AFFEZIONI CARDIACHE.

La ossigenoterapia nelle affezioni cardio-circolatorie è stata finora particolarmente usata nello scompenso circolatorio di tipo sinistro, e in tutte quelle forme nelle quali l'anossia del tessuto miocardico è più grave che per gli altri tessuti per la presenza di condizioni locali quali la angina pectoris, infarto del miocardio, ecc.



Gli autori (Barach, Richards, Levy, 1930, 1931, 1932) che più a lungo hanno sperimentato in queste condizioni la ossigenoterapia, hanno dimostrato effetto giovevole particolarmente nel senso di a) sollievo della dispnea; b) elevazione del contenuto dell'anidride carbonica nel sangue arterioso; c) aumento della diuresi.

Per giungere a questi risultati la ossigenoterapia deve essere praticata a lungo, non per delle ore, ma per giorni o delle settimane, e la concentrazione dell'ossigeno nell'aria inspirata deve essere del 50 % circa (Barach, Woodwell, Rabinowitch, 1937).

Per intanto è bene distinguere i cardiopatici in due grandi gruppi: anossiemi e non anossiemi, questi secondi essendo considerevolmente più numerosi dei primi; il termine di anossia si riferisce sempre alle condizioni del sangue arterioso.

Infatti nella massima parte delle cardiopatie pure, in assenza di ogni cointeressenza polmonare, non si ha anossia arteriosa, ma si determina il quadro dell'anossia stagnante, caratterizzata da carenza di ossigeno a livello dei tessuti: infatti, appunto per effetto della stasi circolatoria, il sangue nei polmoni si sofferma un tempo esuberante per arrivare a saturazione e giungere quindi al cuore sinistro totalmente arterializzato; ma il rallentamento di circolo del sangue nel polmone va parallelo ad un analogo rallentamento nel letto della circolazione generale: si avrà così una diminuzione della portata emoglobinica ai tessuti.

L'anossia stagnante non potrà quindi venir rimossa da un maggior apporto di ossigeno ai polmoni, dai quali il sangue già in condizioni normali esce completamente arterializzato, ma solo da una più attiva circolazione.

In queste condizioni, nelle quali non si ha anossia, appare del tutto ingiustificato ricorrere all'ossigenoterapia. Soltanto nelle forme di cardiopatia con grave cointeressenza polmonare (ad es. edema, sclerosi) in quanto questa può essere causa dell'instaurarsi di una anossia anossica e di anossia arteriosa che si sovrappone alla primitiva anossia stagnante, la ossigenoterapia può essere di qualche giovamento.

La efficacia della ossigenoterapia in questo caso è dovuta alla rimozione dell'anossia anossica, e essendo perciò migliorate le condizioni di apporto di ossigeno al cuore questo potrà esplicare contrazioni più attive ed energiche, e con ciò anche l'anossia stagnante tende ad essere rimossa con questo meccanismo indiretto.

Contrasta con queste affermazioni il riscontro di Jucker (1942) che avrebbe osservato un miglioramento per effetto della ossigenoterapia anche in quei cardiopazienti che, non essendo in condizioni di anossia, non potevano presentare un miglioramento delle condizioni di ossigenazione del sangue arterioso, constatabile per mezzo di determinazione dei gas del sangue: questo autore suppone l'esistenza di un meccanismo ancora ignoto per spiegare i dati delle sue osservazioni.

A me pare che le condizioni fisiche nelle quali si vengono a trovare i gas nel sangue, sono sufficientemente note, a chi le conosca, per escludere l'esistenza di possibilità di meccanismi ignoti: tanto più che in tali casi di



somministrazione di  $O_2$  a soggetti non anossiemici, se pure aumenta la pressione parziale di  $O_2$  nel sangue arterioso (cosa che a noi interessa poco perchè ciò non può portare un beneficio al paziente), dato che non varia la quantità di  $O_2$  contenuta nel sangue arterioso, la pressione parziale dell' $O_2$  nel sangue capillare e nei tessuti rimane perfettamente normale, e questo è quello che ci permette di affermare che nulla è variato rispetto alla respirazione di aria normale. I buoni risultati terapeutici ottenuti dallo Jucker devono dunque essere attribuiti a fattori psicologici che, come afferma Margaria (1942), hanno una enorme importanza nel migliorare le condizioni funzionali del cuore e che sono molto spesso sottovalutati particolarmente proprio dai medici pratici che più frequentemente e comunemente sono in grado di osservare gli effetti e di sfruttarli a scopo terapeutico. Non mi pare perciò che le affermazioni di Jucker possano essere prese in seria considerazione, tanto più che lo stesso autore ritiene che la somministrazione di  $O_2$  ai cardiopazienti ne aumenti il consumo, contrariamente ai dati classici e incontrovertibili esistenti nella letteratura fisiologica.

#### PERCENTUALE DELL' $O_2$ DA SOMMINISTRARE.

È noto che la somministrazione di  $O_2$  a pressione parziale superiore a quella riscontrabile nell'aria normale, può condurre ad una alterazione ossidativa dell'apparato respiratorio con un quadro patologico che assomiglia a quello che si ha nella pneumonite (Lorraine Smith, 1899, A. Adams, H. T. Karnser, 1916, C. Richet, Binger e coll., 1927, J. A. Campbell, 1929, L. Binet, 1939).

E questo stato fa sì che animali posti in ambiente di  $O_2$  vengono a morire proprio per anossia.

L'influenza nociva dell' $O_2$  dipende dalla pressione parziale del gas e dalla durata di esposizione. Si ritiene che per gli animali sia deleteria l'esposizione di alcuni giorni ad una miscela contenente  $O_2$  ad una pressione parziale 3-4 volte quella normale (70 % di  $O_2$  a pressione normale) o l'esposizione di alcune ore a 4-5 atmosfere (P. Bert, 1878).

Nell'uomo però osservazioni recenti hanno dimostrato che la respirazione di  $O_2$  è del tutto innocua anche se protratta per parecchi giorni, fino a 27 giorni in alcuni esperimenti di Evans, e Barach (1937) ha tenuto in una tenda ad ossigeno costante (una miscela al 50 % di  $O_2$ ) dei pazienti per un periodo di sette mesi.

È certo perciò che la ossigenoterapia non può portare ad alcun danno anche perchè difficilmente essa viene praticata elevando oltre il 50 % il contenuto in  $O_2$  nella miscela e perchè raramente se ne necessita il prolungamento dell'applicazione oltre pochi giorni.

L'aumento al 50 % del contenuto in  $O_2$  nell'aria inspirata costituisce un aumento di 3 volte, rispetto al normale, della pressione parziale dell' $O_2$  negli alveoli: se questo aumento non è sufficiente a rimuovere l'anossia, è ben difficile lo sia un aumento ulteriore, e l'anossia in tal caso non può essere



ascritta a quel tipo di anossia suscettibile di ossigenoterapia, del quale è stato detto in precedenza.

Data la innocuità dell'ossigeno e considerando quanto si è detto in precedenza non si può parlare di una posologia nella ossigenoterapia (Jucker, 1942) che allo scopo di economia. Ma l'ossigeno, contrariamente a quanto afferma Jucker, non è un farmaco, non ha quindi una azione fisiologica diversa a seconda della dose somministrata: d'altra parte volendosene stabilire la posologia occorrerebbe rifarci non alla sua percentuale nell'aria inospitata, che non ha alcun interesse per l'organismo, ma alla pressione parziale che esso può raggiungere nei liquidi dell'organismo e in corrispondenza dei tessuti (Margaria).

#### METODI PER LA SOMMINISTRAZIONE DELL'OSSIGENO.

Trattando dell'ossigenoterapia in genere, ci siamo sempre riferiti alla sua applicazione per via inalatoria, mai al trattamento per via ipodermica, dal quale ci siamo sempre astenuti giudicandolo un sistema non corrispondente in nessun modo ai requisiti pratici e scientifici.

Nei casi di pervietà dell'apparato respiratorio è assolutamente irrazionale il rinunciare a questa via eminentemente fisiologica attraverso cui l'ossigeno può essere somministrato rispettando tutti i canoni della fisiologia e dell'ossigenoterapia, vale a dire in modo incruento, continuo, protratto e in misura tale da saturare tutto il sangue, per ricorrere ad un sistema doloroso, cruento e assolutamente insufficiente.

È giustificato ricorrere al suo uso solo nei casi di totale esclusione dell'apparato polmonare, ma è irrazionale lo sperare qualche successo dato che le quantità massime iniettabili sono nettamente inferiori a quei 300 cc/min. che rappresentano il fabbisogno in  $O_2$  di un organismo adulto.

Aggiungiamo a tutto ciò che l'apparato respiratorio oltre alla funzione di introdurre ossigeno, ha quella altrettanto importante di eliminare l'anidride carbonica, meccanismo quest'ultimo che non viene naturalmente influenzato dalla somministrazione sottocutanea dell'ossigeno.

Possiamo quindi senz'altro escludere l'efficacia di queste somministrazioni e attribuire i risultati clinici favorevoli da essa ottenuti (Davus, Rabinowitch, Spehl, Lemort, 1937) a cause o meccanismi che esulano da quello della rimozione della anossia.

Vari sono i metodi per la somministrazione inalatoria dell' $O_2$ ; quelli però che in questi ultimi anni sono andati affermandosi sono quattro:

- 1) Camera d'ossigeno.
- 2) Tende d'ossigeno.
- 3) Maschera facciale.
- 4) Catetere nasale.

La camera d'ossigeno elaborata da Stadie (1922) e più tardi da Binger (1925), Barach (1926) e Woodwell è in dotazione nei maggiori centri ospitalieri in Inghilterra ed America.



I requisiti di una camera d'ossigeno sono:

a) il poter rialzare in fretta la percentuale di  $O_2$  al 50 % e poterla mantenere a tale valore;

b) condizionamento dell'atmosfera, in modo da mantenerla costantemente asciutta e fresca e senza permettere alcun accumulo del  $CO_2$  che viene emanato dal paziente e dagli individui che si trovano nella camera (infermieri, dottori).

Questo sistema di somministrazione è però molto costoso:

- 1) sia per l'impianto;
- 2) sia per l'eccezionale consumo di  $O_2$ ;
- 3) sia per il continuo ricambio dei prodotti necessari per il condizionamento dell'aria;
- 4) sia infine per la speciale assistenza di personale specializzato.

Una buona tenda che risponda ai requisiti fisiologici e clinici, costa oggi alcune decine di migliaia di lire; un consumo di ossigeno di 60 litri al minuto per i primi 5-10 minuti in modo da permettere di elevarne la percentuale al 50-60 %, e poi 6 litri al minuto per tutta la durata del trattamento in modo da mantenere quel valore costante; vale a dire un consumo giornaliero di litri 12000.

Per la termoregolazione gli Autori americani (Thalhimer, Boothby, 1932) indicano un consumo di ghiaccio di almeno 5 Kg/ora.

Certi pazienti rinchiusi nella tenda si sentono molto a disagio, quelli inquieti sono di difficile controllo, quelli deliranti non si possono controllare del tutto. In questi casi bisogna intervenire sul malato aprendo frequentemente la tenda: ma diventa allora difficile mantenere il contenuto in  $O_2$  al 50 %, il controllo della temperatura e l'assistenza all'ammalato stesso.

Per quello che riguarda il *catetere nasale*, studi in proposito sono stati fatti da Wineland e Waters, Campbell p. Hovard (1928), Edward B. Touhy (1936): un piccolo catetere di gomma viene introdotto in una narice in modo che la punta di esso sia press'a poco a livello dell'ugola.

Il catetere viene applicato al viso con del cerotto in modo da mantenerlo sempre in questa posizione. L'ossigeno viene introdotto alla media di 3-4 L/min., ed è ben tollerato se è stato precedentemente umidificato. Il sistema è semplice ed economico, ma ha lo svantaggio di escludere il tessuto della mucosa nasale adibito al riscaldamento dell'aria nella inspirazione, di traumatizzare detta mucosa, di causare disagio al malato; la sua applicazione è limitata quando il paziente è inquieto o in delirio, ed è necessaria la presenza di un medico e per l'applicazione del catetere e per la sorveglianza del malato.

Oltre a ciò l'utilizzazione dell' $O_2$  somministrato non è molto elevata perchè l'ossigeno, che fluisce nel periodo dell'espiazione, è, in gran parte, cacciato all'esterno direttamente.

Di *maschere facciali* ve ne sono state e ve ne sono di vario tipo. Tralasciando senz'altro le grosse maschere che quasi spaventano l'ammalato e che gli danno un senso di soffocazione invece che di sollievo.



Per le nostre applicazioni in clinica ci siamo serviti di un particolare inalatore ideato da Margaria (1941) particolarmente al fine di protezione degli aviatori d'alta quota e adattato ad usi clinici.

Si tratta di una mascherina di poco costo, semplice, leggera, di perfetta tenuta e generalmente ben sopportata dai pazienti anche per varie ore; sia praticamente che clinicamente (Lo Monaco Croce, 1941; Pasargiklian, 1942) ho avuti buoni risultati: nel paziente in perfetto riposo si ottiene con un flusso di L 2/min. un aumento della percentuale  $O_2$  nell'aria alveolare da 15,5 % al 60 % e questo aumento si verifica nel corso di pochi atti respiratori dopo l'applicazione della maschera. Nei casi però di somministrazione prolungata è meglio usare un altro tipo di mascherina, che racchiude solo il naso e lascia libera la bocca. Il paziente può così parlare, mangiare, bere, sputare.

Di fronte alla tenda per l' $O_2$  questo inalatore offre i seguenti vantaggi:

- 1) modico costo di acquisto, qualche centinaio di lire, che lo rende possibile anche ai privati;
- 2) trasportabilità;
- 3) modico consumo di  $O_2$  che si limita a circa 2 litri al minuto, per ottenere un effetto sicuramente non minore di quello ottenuto con la tenda;
- 4) mancanza di spese di funzionamento, se si astraie dal consumo di  $O_2$ ;
- 5) confort del paziente;
- 6) possibilità di larghe variazioni di erogazione dell' $O_2$ ;
- 7) rapidità di applicazione dell'ossigenoterapia.

Dato i particolari requisiti dell'ossigenoterapia: a) che il trattamento sia eseguito il più a lungo possibile, non per delle ore, ma per dei giorni; b) e che la concentrazione di  $O_2$  sia elevata, si richiede che l'apparecchio di somministrazione sia di funzionamento pratico e il più economico possibile. Nei nostri casi, nei quali era necessaria una pressione parziale dell' $O_2$  negli alveoli di 400 mm Hg è sufficiente la somministrazione di 2 L/min., con un consumo giornaliero di circa litri 2900, che è il contenuto di una normale bombola di ossigeno; di contro stanno i litri 1200 impiegati nella tenda per elevare la concentrazione dell' $O_2$  nell'aria alveolare ad un valore inferiore.

A noi sembra che l'ossigenoterapia possa venir opportunamente applicata soprattutto col metodo dell'inalatore; quello da noi usato (tipo Margaria) si è dimostrato maneggevole, economico, pratico, e, generalmente, ben tollerato dal paziente.

#### RIASSUNTO.

- 1) Si mette in evidenza come non tutte le forme di anossia possano venir rimosse dalla ossigenoterapia: infatti l'effetto utile dell'ossigeno è quello di elevare la pressione parziale dell'ossigeno negli alveoli polmonari; dalla ossigenoterapia si potrà ottenere beneficio soltanto in quei casi in cui questo effetto è richiesto, quando cioè la saturazione dell'emoglobina del sangue arterioso è diminuita (anossiemia).



## 2) Si dimostra sperimentalmente:

a) come nei casi senza anossiemia (operati in genere, cardiopatici non anossiémici) l'ossigenoterapia non solo sia priva di alcuna utilità, ma irrazionale;

b) come anche in alcuni particolari casi di anossia anossiémica, quando l'anossiemia si determina col meccanismo dello shunt arterovenoso (pneumonite lobare), la ossigenoterapia non sia in grado di rimuovere lo stato anossico.

3) la percentuale dell'ossigeno da somministrarsi per ottenere la saturazione totale dell'O<sub>2</sub> nel sangue arterioso è del 50-60 %. A questi valori l'O<sub>2</sub> è ben tollerato dai pazienti per lunghi periodi.

4) L'inalatore usato dall'A. nelle sue applicazioni cliniche è una mascherina ideata da Margaria al fine di protezione degli aviatori d'alta quota. Detto inalatore in confronto agli altri metodi per la somministrazione inalatoria dell'O<sub>2</sub> (camera d'ossigeno, tenda per l'O<sub>2</sub>, catetere nasale, ecc.), presenta innegabili vantaggi di praticità, costo, rendimento.

## BIBLIOGRAFIA

- BARACH A. L. - Am. Rev. Tuberc., (13), 293, 1926.  
Id. - N. Y. State Jr. Med., Aug., 1929.  
Id. - Practitioners Library of Medicine and Surgery, 3-957, 1937.  
Id. - *Recent Advances and Inhalation Therapy in the Treatment of Cardiac and Respiratory Disease*. From New York State Journal of Medicina, 1937.  
BARACH A. L. e WOODWELL M. N. - Arch. Int. Med., 292, I, (28), 415, 1927.  
BARCROFT Y., COOK A., HARTRIDGE H., PARSONS T. R. and PARSONS W. - J. of Physiology, 53, 450, 1920.  
BINET L. - *L'Anoxemie. Ses effets. Son traitement. L'Oxinogénotherapie*, Paris, 1939.  
BINGER C. A. L., BROW G. R., BRANK A. - J. Clin. Invest., (1), 155, 1924.  
BINGER C. A. L. and DAVIS I. S. - J. Clin. Invest., (6), 171, 1938.  
BINGER M. W., JUDD E. S., MOORE A. B., WILDER R. M. - *Oxygen in the Treatment of patients with Postoperative Pneumonia*. Arch. Surg., 17, 1047-1050 (Dec.) 1928, Boothby and Haines 13.  
BUTTERFIELD G. E. and PEABODY P. W. - Exp. Med., (17), 587, 1913.  
BOOTHBY W. M. - *Oxygen Therapy*. From the J. of American Medical Association, 1932.  
BOOTHBY W. M. and HAINES S. F. - J. A. M. A., 90-372, 1928.  
EWANS J. H. and DURSHORDWE C. J. - *Indications of Oxygen Therapy in Respiratory Disease*, 1935, From Anesthesia and Analgesia.  
GREENE C. W. - J. Ezp. Med. Assoc., 85, 645, 1925.  
HAINES S. F. and BOOTHBY V. M. - Ann. J. of Surgery, New Series, vol. 6, I, 1-6, 1939.  
Id., Id. Am. J. Surg., 6:1, 1929, also 7:274, 1929.  
HENDERSON Y. - New Eng. J. Med., 206, 151, 1932.  
HENDERSON Y., HAGGARD H. W., CORYLLOS P. N. and BERNBAUM G. L. - Arch. Int. Med., (45), 72, 1930.  
KLINE B. S. and WINTERNITZ M. C. - J. Exp. Med., (21), 311, 1915.  
JOLY F. et GUILLAUMIN CH O. - *Des conditions d'action Maxima de l'Oxigénotherapie par les tentes a Oxiogene*. Extrait de la Soc. de Thérapeutique, mai 1939.  
JUCKER S. - Atti Acc. Med. Lombarda, 12, 327, 1942.  
Id. Ibid., 4, 74, 1942.



- LO MONACO CROCE - Riv. Med. Aeronautica, V. 4, S. 4, 386, 1941.
- LORD F. T. - J. Exp. Med., (30), 389, 1919.
- Id. - Ibid., (30), 379, 1919.
- MARGARIA R. - Atti Acc. Med. Lombarda, 4, 80, 1942.
- Id. - La Ricerca Scientifica, 12, 350, 1941.
- MEAKINS J. C. - Arch. Int. Med., (25), I, 1920.
- Id. - J. Path. and Bacteriol., 24-87, 1921.
- MOERSCH H. J. and BOOTHBY W. M. - Arch. Int. Laryng., 6:542, 1927.
- PASARGIKLIAN. M. - Atti Acc. Med. Lombarda, 12, 332, 1942.
- PEABODY F. W. - J. Exp. Med., (28), 7, 1913.
- Id. - Ibid., (17), I, 1913.
- PETERS J. P. and VAN SLYKE D. D. - *Quantitative Clinical Chemistry*, vol. I. *Interpretations*. Baltimore, The Williams and Wilkins Company, pp. 592 et seq., 1931.
- POTTS B. W. H. - Extracted from the Am. J. Med. Sciences, N. 5, CLXXXIV, 626, november 1932.
- ROSEMBLUTH M. D. and BLOCK M. - J. Am. Med. Ass., (98), 396, 1932.
- STADIE W. C. - J. Exp. Med., 30, 215, 1919.
- Id. - Ibid., 35-337, 1922.
- TALENTI C. - *Variazione della respirazione a bassa pressione barometrica ed in ambiente a basso contenuto di ossigeno*. Riv. Med. Aeronautica, 3, 1939.
- THALHIMER W. - Am. Coll. of Surgeons Bulletin, december 1932.
- VAN SLYKE D. P. and SENDROY J. - *Studien of gas and electrolyte equilibria in Blood: Line Charts for Graphic Calculation by Enderson. Hasselbach Equation and for Calculation of Plasma Carbon Dioxide Content from whole Blood Content*. J. Biol. Chem., 79, 781, 1928.
-



## II.

CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA

Diretta dal Prof. CESARE FRUGONI

**Fenomeni tensioattivi in essudati e trasudati.**

(Nota preventiva).

Dott. M. COPPO, aiuto e libero docente

Se si studia la tensione superficiale ( $\sigma$ ) di una soluzione colloidale qualsiasi e si fanno le misure di 10 in 10' su uno stesso campione posto in un vetro da orologio, si constata che la  $\sigma$  diminuisce regolarmente. Dopo due ore essa ha raggiunto un valore presso che costante.

« Questo fenomeno è dovuto all'adsorbimento sulla superficie limitante delle molecole o delle micelle che hanno la capacità di diminuire l'energia totale del sistema e cioè la  $\sigma$ , conformemente alla legge di Gibbs. Tutti i colloidi organici che abbiamo potuto studiare seguono questa regola » (Lecomte du Noüy) (1).

L'enunciazione di questa legge generale e la sua verifica sperimentale sono state rese possibili dalla creazione del tensiometro, uno strumento con cui si può misurare separatamente la  $\sigma$  di una soluzione appena agitata e cioè di un sistema che non ha ancora raggiunto l'equilibrio cui tende (dinamica) e la  $\sigma$  della stessa soluzione che ha raggiunto l'equilibrio perchè le sostanze tensioattive che la soluzione contiene hanno raggiunto la superficie e l'orientamento definitivo ( $\sigma$  statica).

La differenza fra  $\sigma$  d'in. e  $\sigma$  stat. è massima ad una diluizione ideale che realizzi una estrema scarsità di molecole tensioattive alla superficie limitante del liquido in agitazione e la formazione di un solo strato superficiale di particelle orientate quando l'equilibrio è raggiunto. Da queste premesse Le-



comte du Noüy (1) ha saputo accedere con misure di  $\sigma$  alla verifica del peso e del volume molecolare delle albumine.

Sui fenomeni della tensioattività nei liquidi di versamento la letteratura è molto povera di dati [vedasi la completa rivista di Melli (2) e la recente monografia di Cassazza (3)] e ciò che è già stato fatto, in gran parte, non tiene conto dei principi generali che abbiamo ricordati e perciò merita di essere rifatto. Per lo più la  $\sigma$  di essudati e trasudati è stata misurata con lo stalagmometro e questo ha dei gravi difetti. Vi abbiamo insistito proponendo un metodo tensiometrico per la misura dell'attività lipasica del siero (4).

Lo stalag. valuta la  $\sigma$  non in unità assolute, ma in numeri arbitrari di gocce e alcuni AA. non hanno fatto riferimento nè all' $H_2O$  nè al p. s. del liquido in esame; perciò i raffronti sono impossibili. Lo stalag. misura un valore di  $\sigma$  che è necessariamente intermedio fra il din. e lo stat. e perciò non consente lo studio della differenza fra questi, importantissima espressione dei fenomeni di attività superficiale.

Cassazza (3) (1942) non ricorda misure tensiometriche della  $\sigma$  di essudati e trasudati. Per nostro consiglio Tamburello (5) ha riveduto la questione con tecnica rigorosa e con concetti moderni.

Le conoscenze sulla  $\sigma$  dei liquidi di versamento si possono compendiare così: in primo luogo è certo che la  $\sigma$  dei trasudati è maggiore di quella degli essudati e che questa è maggiore di quella del siero di sangue. Infatti entro determinati limiti e con una relazione complessa, la  $\sigma$  è inversamente proporzionale al contenuto di sostanze tensioattive e cioè, nel caso particolare, al contenuto di protidi. Di conseguenza si è dato valore alla misura della  $\sigma$  per differenziare gli ess. dai tras. Su tali differenze si fonda probabilmente il cosiddetto « fenomeno di Septelici » (6). Tali vedute hanno superato felicemente la critica e il tempo: quasi vent'anni fa Adlersberg e Sternberg (7) affermarono che il valore di  $\sigma = 870/1000 \cdot \sigma_{H_2O}$  segna il limite fra essudati e trasudati e ancora nella monografia di Cassazza (3) si riconosce buon valore differenziale alla stalagmometria dei liquidi di versamento.

Campanacci e Coll. (8) hanno dimostrato con lo stalagmometro che l'aggiunta di una stessa quantità di una sostanza batotona ha più effetto sulla  $\sigma$  dei trasudati che su quella degli essudati, tanto che questa, originariamente più bassa, scende meno di quella dei trasudati, per effetto della stessa quantità di glicocolato sodico.

Campanacci concluse (1935) che gli ess. contengono sostanze che inibiscono l'azione batotona dei sali biliari. Sono contemporanee a quelle di Campanacci le nostre prime ricerche qualitative e quantitative sulla formazione del complesso « siero-sali biliari » (9), che successivamente riprese e allargate da noi stessi (10), da nostri collaboratori [Travia, Marfori (11) (12)] e da altri [Belvederi (13), Bazzigalupo (14) ecc.], hanno precisato questo effetto « tampone » dei protidi, capace di annullare l'azione dei sali biliari.

La prova di Campanacci mostra il diverso effetto sull'azione batotona



dei sali biliari, del diverso contenuto protidico degli ess. e dei tras. e può quindi essere utile per differenziare gli uni dagli altri.

Queste nostre ricerche vertono su un gruppo di otto essudati tipici e sette tipici trasudati. I loro caratteri sono stati misurati con tecnica rigorosa: reazione di Rivalta con le regole classiche (15), p. s. con la bilancia di W. a temp. nota, tasso protidico per azotimetria sec. Kiehlal (\*) —. I liquidi a carattere incerto furono scartati.

Intendiamo per essudato il liquido estratto con la prima puntura di una pleurite essudativa comune recente: liquido paglierino limpido, con tasso protidico oscillante, nei nostri casi, fra g 41,08-58,75 ‰; per trasudato intendiamo il liquido estratto con la prima puntura di un'ascite da cirrosi di Morgagni-Laennec o di un idrotorace da scompenso cardiaco, con tasso protidico oscillante nei nostri casi fra g 6,25-14,10 ‰ (in un solo caso g 24,6 ‰).

La specificazione è necessaria per la nota esistenza di tutti i gradini intermedi fra ess. e tras. quanto ai caratteri fisici, chimici, fermentativi, biologici ecc., tanto che il solo criterio differenziale assoluto sembra essere quello patogenetico, benchè evidentemente negativo. Ricordiamo a questo proposito le belle ricerche di Cionini e Barone (16) dalle quali emergono differenze di composizione chimica così importanti tra tipici trasudati di diversa origine, da invitare a nuove suddivisioni essenzialmente patogenetiche e un lavoro recentissimo di Paunescu-Podeanu (17) da cui il valore differenziale della viscosità specifica risulterebbe più fedele di quello della reaz. di Rivalta e dello stesso tasso protidico.

Con questi liquidi abbiamo realizzato [la tecnica generale per queste ricerche è descritta nei lavori fondamentali di Lecomte du Noüy (1)] 49 diverse diluizioni di essudati e 50 di trasudati in soluz. di NaCl 0,85 %. Dal contenuto protidico azotimetrico del liquido originale, abbiamo calcolato quello delle diluizioni, che oscillò fra le cifre seguenti:

Essudati . . . . .	g 0,2348 - 0,0016 ‰
Trasudati. . . . .	g 0,2820 - 0,0012 ‰

Di ogni diluizione abbiamo misurato in due copie col tensiometro tarato in unità assolute C.G.S. (dina-cm) la  $\sigma$  din. e dopo due ore la  $\sigma$  stat. e quindi la differenza tra questi due valori (td). Le serie di diluizioni sono state scelte in modo da comprendere presumibilmente quella teoricamente corrispondente alla formazione di uno strato monomolecolare alla superficie aria-liquido, cui corrisponde il valore massimo di td.

Inoltre di ogni liquido abbiamo preparato una diluizione al tasso protidico costante di g 0,025 ‰.

Ecco i nostri risultati:

1) Rappresentiamo in una grafica sull'asse verticale il td in dine-cm e sull'asse orizzontale il tasso protidico in g ‰; scrivendo i valori di td

(\*) I dosaggi sono stati fatti dal Dr. A. Bertolini, che qui ringrazio.



trovati negli ess. e nei tras. alle diluizioni segnate in ascisse, si costruiscono due curve, le quali, confrontate a parità di contenuto protidico, hanno un punto d'origine molto prossimo e molto basso, corrispondente al massimo tasso protidico studiato e che ai tassi protidici minimi si sovrappongono tendendo a zero.

Questi due fatti erano teoricamente previsti: al di sopra di una data concentrazione il  $td$  non può essere alto, perchè manca nel liquido lo « spazio » sufficiente perchè l'adsorbimento alla superficie liquido-aria possa avvenire ordinatamente e con effetti batotoni misurabili; eventuali differenze di tensioattività delle singole particelle sono mascherate dal loro grande numero.

D'altra parte, al di sotto di una concentrazione minima limite, non vi sono più sostanze tensioattive sufficienti perchè la  $\sigma$  din. sia diversa dalla  $\sigma$  stat. e  $td$  tende a zero.

Nel tratto intermedio le due curve tendono ad un massimo, che non abbiamo potuto precisare, teoricamente corrispondente alla concentrazione a cui si forma uno strato superficiale monomolecolare orientato.

*Il fatto nuovo da noi messo in evidenza, consiste nell'essere i valori di  $td$  (differenza fra tens. sup. din. e tens. sup. stat.) nelle diluizioni intermedie sempre e decisamente superiori negli essudati rispetto ai trasudati, ad assoluta parità di contenuto di azoto protidico.*

2) Alla concentrazione protidica costante di g 0,025 ‰ arbitrariamente scelta nel tratto di curva in cui la differenza di tensioattività fra le due categorie di liquidi è massima, abbiamo ottenuto i seguenti valori:

essudati	(media di 24 misure)	$\sigma$ din. di-cm	80,47	$td$ di-cm	7,82
trasudati	(media di 21 misure)	$\sigma$ din. di-cm	80,35	$td$ di-cm	3,33

Come era teoricamente prevedibile, a parità di tasso protidico, i valori di  $\sigma$  din. sono eguali. Ma la grande diversità di  $td$  dimostra che *la attività superficiale delle molecole o particelle presenti nei liquidi di versamento è molto diversa nelle due categorie di liquidi e molto maggiore negli essudati rispetto ai trasudati.*

Questi fenomeni possono essere interpretati con due ipotesi:

1) gli essudati possono contenere delle sostanze tensioattive che invece mancano o sono molto più scarse nei trasudati. Poichè abbiamo eseguito queste ricerche su diluizioni di ess. e tras. a contenuto rigorosamente eguale di azoto protidico, bisogna pensare a frazioni dell'azoto non protidico o a sostanze non azotate. È difficile concretare l'ipotesi, poichè i sali minerali, il glucosio, l'urea sono pochissimo attivi sulla  $\sigma$ .

Nei nostri liquidi abbiamo dosato (per altre ricerche in coll. con A. Bertolini e con G. Bertoli) l'NR, il glucosio, il NaCl e non abbiamo trovato alcun elemento in favore dell'ipotesi enunciata;

2) la struttura molecolare o micellare delle due categorie di liquidi può essere fisicamente o chimicamente diversa: a parità di contenuto di azoto protidico possono essere diversi, negli ess. e nei tras., il numero, l'ag-



gregazione, l'orientamento, la costituzione delle particelle tensioattive e tali differenze possono giustificare i fenomeni che i nostri esperimenti hanno rivelato.

È facile pensare, prima di tutto, al diverso rapporto alb./glob., generalmente considerato molto più alto nei tras. che negli ess., e più alto in questi che nel plasma. Questo comportamento di A/G esprime il passaggio preferenziale delle albumine plasmatiche attraverso le pareti capillari, per la loro minore massa molecolare, nella sede di formazione del versamento [vedi, tra gli altri, un lavoro di J. Roche e coll (18)].

Cionini e Barone (16) hanno trovato in essudati da flogosi pleurica o peritoneale  $A/G = 0,76-1,20$  e minore che nel siero, e invece A/G decisamente superiore a quello del sangue nei trasudati da cirrosi epatica.

Debordes (19) pensa che gli essudati recenti contengano anch'essi un eccesso di albumina e che più tardi l'albumina si trasformi in globulina, rovesciando il rapporto A/G. Però l'ipotesi della trasformazione di una frazione protidica nell'altra deve esser accolta con molte riserve.

Ricordiamo infine che secondo ricerche di Melli (2) la reaz. di Rivalta è sempre e nettamente positiva in ogni soluzione che contenga almeno il 2,5-3 % di globulina.

Se la seconda ipotesi è vera, noi abbiamo comprovato per via fisica, che ess. e tras. contengono corpi protidici molecularmente molto diversi.

Tra le due ipotesi, noi oggi non sappiamo scegliere. Riteniamo più interessante affermare che molto verosimilmente i fenomeni tensioattivi descritti intervengono nel meccanismo della semeiologia, della evoluzione, della patogenesi dei liquidi di versamento.

L'attività superficiale sostiene certamente una parte importante nel meccanismo chimicofisico dei rapporti fra liquido e parete del cavo che lo contiene.

È chiaro che la realizzazione artificiale di una superficie limitante fra il liquido artificialmente diluito e l'aria, non trova alcuna similitudine nelle condizioni naturali del liquido raccolto in un cavo pleurico o nel peritoneo. Ma questo non toglie alcun valore alle nostre esperienze e alle nostre conclusioni e illazioni: abbiamo dovuto ricorrere ad un dispositivo sperimentale che consentisse lo studio dei fenomeni tensioattivi che si manifestano nell'interno del liquido, a livello delle sue strutture elementari, che sfuggono all'esame per così dire « esterno » del liquido originale, ma che non sono per questo meno reali ed importanti. Ecco il significato delle diluizioni che abbiamo scelte. La differenza netta che abbiamo trovato confrontando ess. e tras. è un indice di diversità sicuramente esistenti ed attive anche nei liquidi originali, nel luogo stesso della loro formazione.

## RIASSUNTO

Con misure tensiometriche della tensione superficiale di ess. e tras. opportunamente diluiti, l'A. dimostra che i valori della differenza fra tens. sup. dinamica e tens. sup. statica sono sempre e decisamente superiori negli



essudati rispetto ai trasudati, ad assoluta parità di contenuto di azoto protidico. La attività superficiale delle molecole o micelle presenti nei liquidi di versamento è dunque molto diversa nelle due categorie.

È verosimile che i fenomeni tensioattivi suddescritti intervengano nel meccanismo della semeiologia, della evoluzione, della patogenesi dei liquidi di versamento.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1) LECOMTE DU NOÛY P. *Equilibres superficiels des solutions colloïdales*. Ed. Masson, Parigi, 1929.
- 2) MELLI G. Arch. pat. Clin. Med., 6, 489, 1927.
- 3) CASSAZZA P. M. *I versamenti delle grandi cavità sierose*. Ed. Battero, Torino, 1942.
- 4) COPPO M. e MARFORI L. Policl. Sez. Med., 45, 86, 1938.
- 5) TAMBURELLO S. Lavoro in corso di redazione (Cl. Med. Roma).
- 6) SEPTELICI. Compt. rend. soc. biol., 88, 237, 1923.
- 7) ADLERSBERG D. e STERNBERG O. Klin. Wschr., 4, 2398, 1925.
- 8) CAMPANACCI D. e TOSCHI L. Giorn. clin. med., 16, 759, 1935.  
CAMPANACCI D. e GROPPALI M. Giorn. clin. med., 7, 1926.
- 9) COPPO M. Journ. physiol. et pathol. gén., 34, 17, 1936.
- 10) COPPO M. Min. Med., 2, 356, 1937.
- 11) COPPO M. e TRAVIA L. Boll. soc. ital. biol. sper., 11, 369, 1936.
- 12) MARFORI L. Arch. per le Scienze Med., 63, 161, 1937.  
IDEM. La Clinica, 3, 391, 1937.
- 13) BELVEDERI. Riv. It. Ginec., 25, 32, 1941.
- 14) BAZZICALUPO. Min. Med., 33, vol. II, 1942.
- 15) RIVALTA F. Rif. med., 2, 242, 1895.
- 16) CIONINI A. e BARONE V. G. Arch. sc. med., 56, 501, 1932.
- 17) PAUNESCU-PODEANU A. Wien. med. Wschr., 93, 214, 1943.
- 18) ROCHE J., OLMER J. e SAMUEL L. Bull. soc. chimie biol., 21, 1264, 1939.
- 19) DESBORDES J. Compt. rend. soc. biol., 127, 784, 1938.

---

**Diritti di proprietà riservata** — L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel POLICLINICO o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte.

L'EDITORE.

Roma, 1943 - Stab. Tip. Armani di M. Courrier.

C. FRUGONI, dir. — A. Pozzi, resp



# "IL POLICLINICO,"

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

## PREZZI D'ABBONAMENTO ANNUO AL « POLICLINICO » PER L'ANNO 1943

Singoli :		Italia Estero	Cumulativi :		Italia Estero
(1)	ALLA SOLA SEZIONE PRATICA (settimanale)	L. 100 L. 145	(2)	ALLE DUE SEZIONI (pratica e medica) . . .	L. 155 L. 210
(1-a)	ALLA SOLA SEZIONE MEDICA (mensile) . . .	L. 70 L. 80	(3)	ALLE DUE SEZIONI (pratica e chirurgica)	L. 155 L. 210
(1-b)	ALLA SOLA SEZIONE CHIRURGICA (mensile) .	L. 70 L. 80	(4)	ALLE TRE SEZIONI (prat., med. e chir.) .	L. 200 L. 275
Un numero separato della SEZIONE MEDICA o della CHIRURGICA L. 7; della PRATICA L. 5.					

## SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI. — I. - V. MECCOLI: *Colesterolemia ed uricoemia nella gotta.* — II. - G. BERNARDINI: *Quadri leucemici e quadri neoplastici. (A proposito di un caso di linfosarcoma cervicale del collo associato a leucemia mieloide).*

## LAVORI ORIGINALI

### I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA

Direttore: Prof. C. FRUGONI

ISTITUTO DI IDROLOGIA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA

Direttore: Prof. M. MESSINI

### Colesterolemia ed uricoemia nella gotta.

Dott. VITTORIO MECCOLI

PRELIMINARI E SCOPO DEL LAVORO. — Dopo le note esperienze di Garrod l'acido urico è stato il punto centrale di ogni discussione e della grande maggioranza degli studi sulla gotta. La frequenza con cui nei gottosi si è trovato un certo aumento del tasso uricoemico, il riscontro pressochè costante di incrostazioni uratiche nelle cartilagini e nelle sinoviali delle articolazioni gottose e di depositi uratici nei tofi e negli igromi dei gottosi, hanno giustificato il detto orientamento degli studi. La superproduzione, l'imperfetta distruzione, la deficiente eliminazione dell'acido urico, l'anormale affinità dei tessuti verso questo prodotto del metabolismo nucleinico, sono state le principali (ma non le sole) questioni che hanno ispirato il più gran numero di ricerche ed intorno alle quali si sono accese le più importanti discussioni.

E' stato merito di Chauffard e della sua scuola di aver per primi portato l'attenzione, nei gottosi, anche sul metabolismo del colesterolo, che alcune osservazioni dimostrerebbero alterato.

In 13 gottosi, tutti con uricoemia più elevata della norma, Chauffard, Brodin e Grigaut hanno osservato che ve ne erano 11 con colesterolemia



aumentata ; di questi 9 avevano una colesterolemia variante tra g 2 e g 2,95 ‰. Sui 21 casi di litiasi renale, di cui 19 iperuricoemici, la colesterolemia era aumentata in 16. Ulteriormente Chauffard comunicò altri 14 casi di gotta, tutti con iperuricoemia, la cui colesterolemia variava tra g 1,80 e g 3,60 ‰.

Fiessinger ha visto oscillare la colesterolemia entro i 4-5 g ‰ in certi gottosi con attacchi tipici e numerosi tofi, malati che presentavano anche xantomi cutanei. Studiando il sangue dei gottosi ha osservato un aumento quasi parallelo del tasso di acido urico e di quello del colesterolo ; e ciò anche nei calcolosi urici e nei gottosi non tipici.

Colesterolemia abitualmente alta è stata osservata nei gottosi anche da Coste e Grigaut; però un'elevazione in generale modesta e non eccedente, sec. Coste e Grigaut, quella che esiste nei soggetti non gottosi della medesima età.

Dcaux ha trovato ipercolesterolemia nel 90 % dei gottosi.

In uno studio eseguito su 84 casi di malati articolari Michetti ha osservato, tra l'altro, aumento della colesterolemia in 10 casi (su 18) di osteoartrosi deformante ed in 11 casi (su 22) di artrite uratica; l'aumento era modico, non oltrepassante i g 2,27 ‰.

Le osservazioni riferite venivano intanto integrate da altre eseguite su materiale anatomico. Così Minkowski, Loeper e Verpy hanno osservato dei depositi di colesterolo nelle articolazioni di certi artropatici cronici. Negli igromi gottosi sono stati visti, accanto a depositi uratici, enormi depositi di colesterolo.

In un giovane gottoso, deceduto per tubercolosi renale, Chauffard e Troisier hanno dimostrato la presenza contemporanea di colesterolo e di acido urico in un piccolo tofo dell'elice ed in noduli periarticolari del dito indice, mentre soltanto acido urico vi era nelle articolazioni lese. Due tofi olecranici ed un tofo dell'indice di un gottoso iperuricoemico ed ipercolesterolemico erano formati da tanti noduli composti di colesterolo (zona centrale) ed urati (intorno alla massa lipidica) (Chauffard e Wolf).

Abbondanti depositi di colesterolo sono stati trovati da Weil M. P., Delarue e Brisset all'esame istologico di un tofo del gomito, in cui invece vi erano scarse concrezioni uratiche.

Alle precipitazioni di colesterolo e di urati possono associarsi depositi di fosfato di calcio e di ossalato di calcio (Loeper e Verpy).

Le dette osservazioni hanno fatto sorgere in alcuni autori il convincimento che il colesterolo abbia un ruolo importante nella patogenesi delle lesioni gottose. Com'è noto Chauffard ritiene, e con lui molti altri autori, che il colesterolo possieda una spiccata tendenza a precipitare allorchè si trova nel sangue in concentrazione superiore alla norma; da qui l'importanza dell'ipercolesterolemia nella formazione dei depositi di colesterolo (xantomi cutanei, xantelasmi, ecc.). Nella formazione del tofo gottoso la precipitazione del nucleo centrale colesterolico sarebbe il fatto primitivo, l'agglomerazione uratica periferica, non sarebbe che il fatto secondo (Chauffard e Wolf). Loeper e Lemaire pensano che il colesterolo sia il fattore essenziale della precipitazione: egli trascina con sè gli urati, gli ossalati, i sali di calcio.

L'ipercolesterolemia dei gottosi, dovrebbe essere considerata, almeno parzialmente, come l'espressione di un turbamento della funzione epatica,



così come è molto verosimile che nel turbamento del metabolismo dell'acido urico dei gottosi il fegato vi abbia un ruolo molto considerevole (Chaufard, Brodin e Grigaut).

Da quanto fin qui è stato detto risulta ben chiara l'importanza che il riscontro costante di un tasso colesterolemico elevato può avere nello studio della gotta, e ciò tanto per l'eziopatogenesi della malattia stessa, potendo essere il colesterolo un fattore importantissimo di precipitazione, quanto perchè l'ipercolesterolemia può denunciare deficienze funzionali varie degli organi che più partecipano al ricambio lipidico.

Io ho creduto utile portare un contributo all'argomento, raccogliendo un certo numero di casi di gotta, determinando in questi soggetti sia il tasso colesterolemico che il tasso uricoemico, onde rendermi conto con quanta frequenza esista veramente nei gottosi sia l'ipercolesterolemia che l'iperuricoemia e di conseguenza in che percentuale di casi esistano ambedue.

#### RISULTATI OTTENUTI

La gotta non è malattia frequente, almeno non sono frequenti i casi con manifestazioni tipiche e con il decorso accessionale caratteristico, scarso sarebbe stato quindi il numero dei casi che io avrei potuto raccogliere se non avessi approfittato della speciale clientela che frequenta le Terme di Fiuggi, dove affluisce un considerevole numero di individui affetti da manifestazioni della cosiddetta diatesi urica, tra cui anche numerosi gottosi.

Mi è stato possibile raccogliere 52 casi (41 a Fiuggi e 11 nella R. Clinica Medica), quasi tutti gottosi tipici; quelli tra essi (sei) che non presentavano il quadro clinico completo della malattia, ma che pure ne avevano i sintomi principali, tanto che la diagnosi di gotta poteva essere fatta con la più grande probabilità, ho preferito classificarli colla diagnosi generica di diatesi artritica.

I prelievi di sangue venivano eseguiti al mattino, nei soggetti tenuti a digiuno dalla sera avanti; per i casi osservati a Fiuggi, prima che essi iniziassero il periodo di cura idropinica.

Non ho creduto opportuno prescrivere ai miei soggetti il consueto periodo di 3 giorni di dieta apurinica per il fatto che esso influenza scarsamente la concentrazione in acido urico del sangue: tra gli altri Brochner-Mortensen ha osservato (adoperando un metodo di dosaggio che dà come cifre medie mg 7,6 % di acido urico nel siero di sangue nell'uomo, e mg 6,4 % nella donna, un metodo quindi che dà valori sensibilmente superiori a quello di Benedict sul sangue in toto) che i soggetti tenuti lungamente a dieta apurinica hanno un valore medio dell'uricoemia inferiore di mg 0,8% a quello dei soggetti praticanti una dieta mista; e se la dieta apurinica dura solamente 3 giorni il valore inferiore medio è di soli mg 0,36 %. Sec. Folin, Berglund e Derick ogni individuo tende a mantenere il proprio tasso di acido urico nel sangue.

Inoltre io non ritengo che dei soggetti privati della loro dieta abituale vengano a trovarsi nelle condizioni fisiologiche più adatte allo scopo prefissomi. Questo criterio è stato da me seguito anche in precedenti esperienze, quando i soggetti erano a mia completa disposizione e quindi potevo prescrivere e controllare qualsiasi tipo di dieta.

Piuttosto ho avuto cura di constatare che tutti i pazienti non avessero fatto abusi alimentari nei giorni precedenti a quello in cui si eseguivano i



TAVOLA I.

N.	Nome del soggetto	Sesso	Età anni	Diagnosi	Uricemia mg. %	Colesterolemia g. /100
1	C. Pietro	m.	55	Gotta, Calcolosi renale . . . . .	5,20	1,50
2	M. Nicola	m.	63	Gotta . . . . .	4,70	1,30
3	M. Carlo	m.	60	Gotta . . . . .	8,24	2,40
4	G. Giuseppe	m.	65	Gotta . . . . .	4,76	1,57
5	O. Eleonora	f.	55	Diatesi artritica . . . . .	3,28	1,10
6	V. Giovanni	m.	69	Diatesi artritica . . . . .	2,52	1,15
7	M. Giuseppe	m.	67	Gotta, Obesità, Ipertens. arteriosa	3,44	1,26
8	T. Teresa	f.	49	Diatesi artritica . . . . .	4,04	1,26
9	A. Giuseppe	m.	59	Gotta, Diabete . . . . .	5,00	2,22
10	V. Silvio	m.	51	Gotta . . . . .	4,92	1,36
11	C. Amerigo	m.	54	Diatesi artritica . . . . .	3,80	1,57
12	B. Angelo	m.	38	Gotta, Asma bronchiale . . . . .	6,64	1,83
13	S. Ercole	m.	72	Gotta . . . . .	5,50	3,60
14	V. Celestino	m.	58	Gotta . . . . .	5,12	1,35
15	M. Pietro	m.	75	Gotta . . . . .	3,48	1,20
16	L. Mirto	m.	51	Gotta, Calcolosi epatica . . . . .	4,76	2,76
17	P. Luigi	m.	63	Gotta, Arteriosclerosi . . . . .	7,20	2,18
18	A. Maria	f.	61	Gotta, Ipertensione arteriosa . . .	3,80	1,80
19	A. Alessio	m.	58	Gotta, con segni radiologici di artrite deformante. . . . .	4,88	1,36
20	M. Giovanni	m.	64	Gotta, con segni radiologici di artrite deformante della colonna lombo sacrale . . . . .	3,80	1,20
21	M. Angelo	m.	62	Gotta . . . . .	5,00	1,37
22	C. Filippo	m.	55	Gotta . . . . .	4,36	1,86
23	S. Lisa	f.	56	Gotta . . . . .	3,60	2,13
24	A. Augusto	m.	60	Artrite deformante gottosa . . . .	3,20	1,65
25	F. Settimio	m.	57	Gotta . . . . .	3,24	1,80
26	D. L. Elena	f.	52	Gotta . . . . .	2,44	1,30
27	M. Giovanni	m.	41	Gotta . . . . .	6,64	2,14
28	D. A. Raffaele	m.	58	Gotta . . . . .	4,68	3,21
29	B. Ettore	m.	41	Gotta . . . . .	4,68	2,70
30	C. Pietro	m.	55	Gotta . . . . .	5,32	1,40
31	C. Giuseppe	m.	48	Gotta . . . . .	6,16	2,13
32	A. Mario	m.	50	Gotta . . . . .	4,20	1,57
33	F. Annunziata	f.	55	Gotta . . . . .	3,20	1,95
34	S. Vincenzo	m.	55	Gotta . . . . .	6,64	2,25
35	C. Francesco	m.	67	Gotta . . . . .	3,33	1,41
36	M. Aldo	m.	42	Gotta . . . . .	3,20	1,42
37	M. Cesare	m.	42	Gotta, Calcolosi renale . . . . .	6,96	1,57
38	M. Attilio	m.	34	Gotta . . . . .	5,44	1,70
39	M. Giuseppe	m.	42	Diatesi artritica . . . . .	4,28	1,80
40	F. Giulio	m.	51	Diatesi artritica, Calcolosi renale .	4,20	1,57
41	C. Francesco	m.	40	Gotta . . . . .	4,92	1,75
42	Z. Leopoldo	m.	75	Gotta . . . . .	10,24	2,14
43	V. Gaetano	m.	55	Gotta . . . . .	4,40	1,20
44	M. Anna	f.	39	Gotta . . . . .	3,78	1,86
45	S. Sante	m.	58	Gotta, Calcolosi renale . . . . .	4,44	2,31
46	C. Luigi	m.	48	Gotta . . . . .	6,64	1,95
47	D. M. Giacomo	m.	72	Gotta . . . . .	5,32	1,57
48	A. Giovanni	m.	44	Gotta . . . . .	5,40	1,68
49	S. Raffaele	m.	61	Gotta . . . . .	5,52	1,62
50	F. Leonardo	m.	54	Gotta . . . . .	5,71	2,08
51	C. Umberto	m.	50	Gotta . . . . .	7,10	1,38
52	C. Fabiano	m.	52	Gotta . . . . .	4,88	1,87



prelievi, poichè un aumento dell'uricoemia non solo si può ottenere somministrando una dieta molto ricca in purine (Brochner-Mortensen e a.), ma anche in sostanze proteiche non puriniche (Terroine e coll.) e sembra altresì con una dieta ricca di grassi e povera di proteine e carboidrati (Maxwell, Lockie e Hubbard; Robecchi e Angeleri).

Pasti ricchi di colesterolo, o anche di grassi neutri, fanno soltanto fuggacemente aumentare la colesterolemia, che tende a ritornare al valore di partenza già dopo 4 ore dalla somministrazione del pasto (v. Bufano). Sembra che ciò sia dovuto ad una rapida infiltrazione dei tessuti ad opera degli esterî colesterinici (in primo luogo la cortico-surrenale, poi il fegato, meno la milza e l'intima delle arterie). Al caso nostro il digiuno di 12 ore almeno, praticato dai soggetti, era garanzia che il tasso colesterolemico non avesse subito variazioni sensibili ad opera di alimenti da essi ingeriti nei giorni precedenti.

Tutti i soggetti non avevano avuto di recente attacchi gottosi. Delle donne nessuna era in stato di gravidanza.

Per il dosaggio del colesterolo ho usato il metodo di Grigaut sul siero di sangue e per il dosaggio dell'acido urico il metodo di Benedict sul sangue in toto.

Il valore normale della colesterolemia col metodo di Grigaut è di g 1,30 a g. 1,70 per mille cc. di siero ed il valore normale dell'uricoemia col metodo di Benedict è di mg 2-5 per cento cc di sangue in toto.

Nella tavola I sono riportati i risultati ottenuti; le cifre nettamente superiori alla norma (più di g 1,80 ‰ per il colesterolo e più di mg 5 % per l'acido urico) sono in grassetto.

Tra i casi raccolti vi erano 45 maschi e soltanto 7 femmine; 12 soggetti avevano un'età che oscillava entro i 34 ed i 50 anni, altri 36 avevano dai 50 ai 70 anni ed i rimanenti 4 oltre i 70 anni (fino a 75 anni).

E' stata trovata un'uricoemia più elevata della norma in 19 casi (pari al 36,5 % del totale dei casi raccolti) ed una più elevata colesterolemia in 20 casi (38,4 %); tra questi ve ne sono 10 (19,2 %) in cui l'ipercolesterolemia e l'iperuricoemia esistevano contemporaneamente: ve ne sono quindi 10 con sola ipercolesterolemia e 9 con sola iperuricoemia, rimanendone perciò 23 (44,2 %) in cui la colesterolemia e l'uricoemia sono state trovate ambedue normali.

TAVOLA II.

Età in anni	N. dei casi	Con ipercolesterolemia	Con iperuricoemia	Con ipercolesterolemia ed iperuricoemia	Con uricoemia e colesterolemia ambedue normali
da 34 a 50	12	4	7	4	5
da 50 a 70	36	14	9	4	17
oltre 70	4	2	3	2	1
<i>Totale</i>	52	20	19	10	23

Nella tavola II è riportato un quadro riassuntivo dei risultati ottenuti, distribuiti secondo l'età dei soggetti.



## CONSIDERAZIONI

Il numero di casi di gotta da me raccolti, pur non essendo molto alto, è abbastanza cospicuo se si tiene presente, come ho già detto, che la gotta tipica è malattia tutt'altro che frequente. Detta casistica mi permette di portare un contributo non trascurabile alla sollevata questione dell'ipercolesterolemia dei gottosi, oltre a quella più antica e dibattuta dell'iperuricoemia.

Nulla di nuovo per quanto riguarda la distribuzione della malattia secondo il sesso e l'età. La gotta è infatti assai più frequente nell'uomo che nella donna: dai casi da me raccolti risulta una percentuale dell'86,5 % di uomini e del 13,5 % di donne. Per quanto riguarda l'età viene confermata la rarità della malattia prima del 40° anno e la frequenza invece con cui sono colpiti individui la cui età è compresa tra i 50 ed i 65 anni.

L'ipercolesterolemia è stata trovata in 20 casi (38,4 %): di questi solo due, oltre che essere affetti da gotta, erano anche affetti da malattie che spesso si accompagnano con un'elevata colesterolemia e cioè il caso n. 9 (diabete) ed il caso n. 16 (calcolosi epatica).

L'ipercolesterolemia non può essere attribuita solamente all'età, come hanno affermato Coste e Grigaut, in quanto essa è stata trovata nei soggetti da 34 a 50 anni in una percentuale di casi (4 su 12) non sensibilmente inferiore a quelli aventi più di 50 anni (16 su 40).

Il mio studio statistico ha dimostrato quindi che l'ipercolesterolemia si trova veramente con una notevole frequenza nei gottosi, per quanto in una percentuale di casi (38,4 %) assai inferiore a quelle riportate da altri autori. In ogni modo in un numero di casi pari a quelli in cui si trova l'iperuricoemia.

La quale iperuricoemia è universalmente considerata come la stigmata umorale più importante e più frequente della gotta. Io l'ho trovata presente nel 36,5 % dei casi; questa percentuale è molto inferiore a quella ammessa dalla maggior parte degli autori, senza considerare che molti hanno trovato iperuricoemia nella quasi totalità dei casi di gotta (Folin e Denis; Chauffard, Brodin e Grigaut; Coste e Grigaut; Di Marco e a.). Anche se si volessero togliere dalla lista quei casi (n. 5, 6, 8, 11, 39, 40) non assolutamente tipici di gotta, la percentuale resterebbe tuttavia relativamente bassa. Ciò d'altra parte è in accordo con quanto si osserva correntemente in pratica (e molti clinici e medici vi hanno richiamato l'attenzione) e cioè che il numero dei gottosi iperuricoemici è molto inferiore a quello che la letteratura classica vorrebbe indicare. Per queste ragioni la sua importanza nella patogenesi della gotta non deve essere sopravvalutata; essa avrà senza dubbio un certo significato per il fatto che è presente in un numero considerevole di casi, ma non tale da farne il fattore primo della malattia.

Come risulta dalla consultazione della tavola II vi è iperuricoemia in gottosi di tutte le età, con una certa più elevata percentuale però in quelli più giovani.

Tanto l'ipercolesterolemia che l'iperuricoemia non sono in generale molto elevate: in due soli casi la colesterolemia ha superato i g 3 % ed ugualmente in due soli casi l'uricoemia ha superato i mg 8 %.

Spesso (in 10 casi su 19) l'ipercolesterolemia è presente nello stesso soggetto in cui vi è iperuricoemia ed anche questo fatto potrebbe, come vedremo, non essere privo di significato.



★  
★★

Molte ipotesi sono state avanzate per spiegare le cause dell'iperuricoemia; sarebbe troppo lungo enumerarle solamente; la letteratura sull'argomento è vastissima. Cercherò quindi di sintetizzare le idee dominanti al solo scopo di dare una interpretazione il più possibile soddisfacente ai dati da me raccolti.

Dopo i lavori di Burian è di uso distinguere un acido urico di origine endogena da un acido urico di origine esogena, il primo basale proveniente dal metabolismo cellulare ed il secondo aggiunto proveniente dal metabolismo delle purine alimentari. Si ha aumento dell'uricoemia per maggior apporto della quota endogena nelle malattie in cui vi è una forte distruzione di nuclei cellulari (leucemie, tumori, polmonite); si ha aumento dell'uricoemia per maggior apporto della quota esogena nell'alimentazione ricca di sostanze puriniche. Vi è inoltre un'iperuricoemia da ritenzione renale di acido urico e questa si osserva nelle glomerulonefriti diffuse acute e croniche.

L'iperalimentazione purinica non sembra avere quell'importanza che alcuni autori le attribuiscono nel determinismo degli stati iperuricemici cronici. Soggetti iperuricoemici tenuti a dieta apurinica per lungo tempo (più di un anno) possono mantenere il loro tasso di acido urico nel sangue ad un livello più elevato della norma, senza che esso si abbassi minimamente o abbassandosi assai poco (mg 0,8 % Brochner-Mortensen). Ciò significa che l'ignota disfunzione che è la causa della iperuricoemia può essere indipendente dall'alimentazione purinica.

A parte le eventuali alterazioni di un supposto, ma non dimostrato, meccanismo regolatore neuro-ormonico, del tasso dell'acido urico nel sangue, l'aumento dell'uricoemia nei gottosi potrebbe avvenire nelle seguenti maniere:

1) *Maggior produzione di acido urico.* — L'acido urico deriva, secondo quanto è universalmente ammesso dopo gli studi di Kossel, Levene e altri, dalla disintegrazione dell'acido nucleinico contenuto nelle molecole dei nucleo-proteidi.

Si è pensato che i gottosi siano degli individui in cui il ricambio nucleinico sia più attivo, con quindi maggior produzione di acido urico; vi sarebbe una maggiore attività delle nucleotidasi e nucleosidasi degli organi e soprattutto del fegato. Il fegato, afferma Fiessinger, è un organo uropoietico. Ma come potrebbe ciò avvenire negli individui che fanno un'alimentazione poverissima di nucleo-proteidi ed in quelli per lungo tempo tenuti a dieta assolutamente priva di purine, se non a discapito dei costituenti nucleari dell'organismo, fenomeno che porterebbe ad un graduale depauperamento organico, cosa che invece non si verifica? D'altra parte sembra che nel gottoso l'uricogenesi avvenga come nell'organismo normale (Merklen e Wolf).

Alcuni autori ammettono che nell'uomo l'acido urico possa formarsi per sintesi, oltre che per catabolizzazione nucleinica. Lo stato iperuricoemico sarebbe perciò l'espressione di una deviazione metabolica portante ad una maggior produzione di acido urico da altre sostanze non puriniche. Che la sintesi delle purine nell'uomo sia possibile sembra ormai certo per molteplici esempi indiretti, per quanto dimostrazioni sperimentali dirette



non vi siano (Merklen e Wolf). Non si potrebbe spiegare altrimenti come il bambino edifichi continuamente quantità di sostanze nucleari, eliminando anche considerevoli quantità di acido urico con le urine, facendo un'alimentazione assolutamente apurinica, e come nell'adulto si possa a lungo mantenere uno stato iperuricoemico (o anche semplicemente normouricoemico) senza che vi siano purine nella dieta. La quantità di acido urico escreta giornalmente da un individuo normale supera in generale la quantità che si forma nel catabolismo dei nucleo-proteidi.

In base a loro recenti ricerche Terroine e coll. ritengono che una parte molto importante dei corpi purinici dell'urina, non provenga dalla distruzione delle purine dell'organismo, ma rappresenti una forma di rifiuto di certi costituenti proteici la cui natura è da stabilire. Il problema delle alterazioni del metabolismo urico oltrepassa quindi largamente i confini del metabolismo dei nucleo-proteidi per attaccarsi a quello più vasto dei protidi in genere.

Sulla partecipazione del fegato al metabolismo protidico si hanno notizie sicure. Questa partecipazione si esplica sia nei riguardi dell'anabolismo protidico (fibrinogenesi, regolazione del rapporto albumine-globuline e dell'eucolloidità del plasma), che del catabolismo (disaminazione degli aminoacidi ed ureogenesi).

Che il fegato partecipi in qualche maniera anche al ricambio dell'acido urico sembra assai probabile. La bile rappresenta una non trascurabile via di escrezione dell'acido urico. Di Marco e Marconi hanno osservato che la curva uricoemica da carico di acido urico per via endovenosa negli epatopazienti decorre ad un livello nettamente superiore al normale. Molti dei malati colpiti da affezioni epatiche presentano quantità elevate di acido urico nel sangue e nelle urine (Loeper, Weil M. P., Cassano, Scherk, Aresu). Però in un gruppo di epatopazienti, tutti ad uricuria elevata, Weil M. P. ha osservato che l'uricoemia era più alta della norma in alcuni casi in cui vi erano dei segni di cattiva funzionalità renale; l'autore crede quindi che all'insufficienza renale debba assegnarsi un ruolo importante, forse capitale, nel determinismo dell'iperuricoemia degli epatici. Anche Fiessinger ha osservato che nei soggetti colpiti da insufficienza epatica non vi sarebbe elevazione dell'uricoemia se non in presenza di manifestazioni renali.

Vi è anche da ricordare l'opinione di alcuni autori secondo cui l'iperuricoemia sarebbe dovuta alla deficienza di un ormone capace di regolare il ricambio purinico.

È probabile quindi che la partecipazione del fegato al ricambio dell'acido urico debba riconoscersi di natura assai complessa; il problema investe tutto il campo del metabolismo protidico, con partecipazione del rene che è il principale organo emuntore delle sostanze azotate.

2) *Diminuita distruzione di acido urico.* — L'esistenza di una uricolisi nell'uomo ammessa da alcuni Autori (Folin, Schittenhelm, Loeper, Harpuder, Weil M. P.), è recisamente negata da altri (Gudzent, Thannhauser, Rondoni e a.). Nel fegato vi sarebbe un'uricase (Loeper) che nell'uomo non è stata affatto dimostrata, tuttavia si parla spesso nella letteratura dei poteri uricolitici del fegato.

Chauffard, dosando l'acido urico nella vena porta e nelle sovraepatiche dei cani, ha osservato che il fegato trattiene una parte dell'acido urico, che poi sarebbe distrutto; egli ritiene perciò che l'insufficienza uricolitica del fe-



gato dovrebbe essere uno dei fattori più importanti nella genesi dell'iperuricoemia esogena di origine alimentare.

La mancata dimostrazione di una funzione uricolitica nell'uomo, l'impossibilità di paragonare all'uomo quanto si osserva negli animali da esperimento (il cui ricambio purinico è più o meno lontano da quello dell'uomo), la scarsa importanza che sembra avere la quota esogena dell'acido urico nella genesi dell'iperuricoemia, ecc., fanno essere molto scettici nell'ammettere che l'iperuricoemia dei gottosi sia dovuta ad una deficienza dei poteri uricolitici dei tessuti e del fegato in particolare.

3) *Insufficienza dell'eliminazione renale di acido urico.* — Il rene è il principale organo escretore dell'acido urico; molti autori hanno osservato che la ritenzione urica costituisce un sensibile e precoce segno d'ipopermeabilità renale (Myers, Fine e Lough; Folin e Denis; Chauffard Brodin e Grigaut e a.). L'ipotesi che l'iperuricoemia dei gottosi sia dovuta ad un difetto dell'eliminazione renale dell'acido urico, ha goduto in passato grande favore (Garrod, Thannhauser) ed è ancora sostenuta da molti autori (Chauffard, Weil M. P. e Guillaumin e a.). Secondo Abrami e Lichtwitz in quei gottosi in cui vi è iperuricoemia vi è anche quasi sempre un certo grado d'insufficienza renale, specialmente un'elevazione importante della costante ureo-secreatoria, fatto questo riscontrato anche da Chauffard. Nei gottosi ha trovato spesso un difetto della funzione renale anche Pescarmona.

Non vi è dubbio che i reni dei gottosi siano qualche volta lesi ed insufficienti, ma ciò non è frequente anzi la maggior parte degli autori, servendosi delle comuni prove funzionali, hanno trovato più spesso dei reni normalmente funzionanti. Per questa ragione si ammette dai più che il difetto di eliminazione riguardi esclusivamente l'acido urico, come pensava Garrod, o che l'acido urico si trovi nel gottoso in uno stato fisico-chimico tale da renderne difficile l'eliminazione renale.

Se nei gottosi iperuricoemici l'eliminazione renale dell'acido urico fosse normale l'iperuricoemia dovrebbe accompagnarsi ad iperuricuria, come avviene nelle leucemie ed in condizioni fisiologiche dopo pasti ricchi di purine, invece pochi gottosi presentano un elevato tasso di acido urico nelle urine; nella maggior parte dei gottosi l'uricuria è assai più bassa che di norma nell'urina delle 24 ore. Alla somministrazione di una certa quantità di carne, in un soggetto sano, segue l'eliminazione renale di una quantità proporzionale di acido urico; non così nel gottoso (Loeper e Lemaire). Se si sottomette un gottoso ad un regime ricco di nucleo-proteidi, la quantità di acido urico eliminata con le urine non raggiunge che la metà od anche il terzo della quantità assorbita, mentre frequentemente l'uricoemia aumenta (Abrami e Lichtwitz). Dopo l'ingestione di timo si ha, nel soggetto normale, un'iperuricuria intensa ed immediata, mentre nel gottoso l'uricuria si eleva debolmente ed è più prolungata (Umber, Escudero, Abrami e Lichtwitz). L'eliminazione urinaria dell'acido urico introdotto per via endovenosa è nei gottosi sensibilmente più bassa che nei soggetti normali (Umber e Retzelaff; Folin, Berglund e Derick). È invece vario il comportamento della curva uricoemica (Meccoli). L'insufficienza relativa dell'escrezione renale dei corpi purinici nei gottosi è stata con nuove ricerche confermata da Coste e Grigaut.

Come è stato detto l'iperuricoemia dei gottosi, quando esiste, non è in genere ragguardevole; le cifre sono modestamente più elevate di quelle nor-



mali; un rene a funzione integra dovrebbe essere capace di contenerle entro i limiti fisiologici; non si deve invocare una presunta probabile elevazione della soglia renale per l'acido urico giacchè è stato dimostrato che l'acido urico non si elimina secondo le modalità di una sostanza a soglia (Merklen e Wolf). Se si riflette su questo punto del problema e si tengono presenti i risultati delle ricerche sperimentali riferite, appare chiaro che sulla patogenesi dell'iperuricoemia dei gottosi la funzione renale deve avere un ruolo assai importante.

★  
★★

Ancor più oscura si presenta l'interpretazione dello stato ipercolesterolemico. Non si hanno ancora nozioni sicure sulla genesi del colesterolo, sembra però certo che non tutto il colesterolo dell'organismo possa essere di provenienza alimentare.

Ipercolesterolemie rilevanti si accompagnano all'aumento dei lipidi in genere nel diabete mellito [non sempre (1)], nella nefrosi lipoidea, in certe lipoidosi (xantomatosi; malattia di Hand, Schüller, Christian; spesso anche nel morbo di Gaucher), mentre ipercolesterolemie più modeste si osservano negli itteri meccanici, nelle glomerulo-nefriti croniche, nella gravidanza, nella calcolosi epatica (non sempre), ecc.

Il metabolismo del colesterolo è intimamente legato all'attività funzionale della cellula epatica; il dosaggio della colesterolemia è infatti importante per la scoperta di eventuali disturbi del fegato (Eppinger). Il fegato scinde il colesterolo dai suoi legami con gli acidi grassi; possiede la proprietà di trasformarlo in acido colalico e pare anche che possa formare per sintesi il colesterolo (v. Bufano).

La bile è il principale mezzo di escrezione del colesterolo; dopo il fegato il più importante organo emuntore del colesterolo è il rene; nell'urina normale si trova colesterolo libero ed esterificato. Anche il rene avrebbe, sec. Villa, un'azione regolatrice sul tasso colesterolemico: egli ha potuto osservare che le variazioni della colesteroluria nei casi di ipercolesterolemia-ipercolesteroluria (potendovi anche essere casi di ipercolesterolemia senza ipercolesteroluria) sono fino ad un certo punto parallele alle variazioni della colesterolemia.

L'ipercolesterolemia dei gottosi, ritenuta da Chauffard di origine epatica, potrebbe essere invece l'espressione di una disfunzione epato-renale. È questa soltanto un'ipotesi, tanto più però da avvalorarsi se si fa il parallelo con quanto è stato detto a proposito dell'iperuricoemia dei gottosi e si cerca di dare una interpretazione possibilmente unitaria ai risultati delle mie ricerche.

Dei 52 casi da me osservati 10 avevano contemporaneamente ipercolesterolemia ed iperuricoemia, restandone 10 con sola ipercolesterolemia e 9 con sola iperuricoemia. Rientra quindi nell'ordine naturale delle cose domandarsi subito se i due fatti: ipercolesterolemia ed iperuricoemia abbiano un'unica patogenesi. Io non starò ora a ripetere quanto ho già, se pur brevemente, detto intorno alla partecipazione del fegato al ricambio protidico in generale ed a quello purinico in particolare, da cui risulta essere detta partecipazione decisamente fondamentale; di non minore importanza è l'uf-

(1) In un gruppo di diabetici MESSINI e SPADEA hanno osservato valori colesterolemici assai bassi, gli esteri colesterinici erano soprattutto diminuiti.



ficio del rene come principale organo emuntore dell'acido urico; che l'iperuricoemia dei gottosi possa essere l'espressione di una disfunzione complessa, i cui termini ora ci sfuggono, epato-renale appare ancor più evidente se si tengono presenti le riferite osservazioni di M. P. Weil e di Fiessinger. Per cui si può supporre che tanto l'ipercolesterolemia che l'iperuricoemia possono essere ambedue l'espressione di una disfunzione epato-renale; il fatto che nei gottosi le due condizioni si trovino spesso associate avvalora questa mia supposizione.

D'altra parte il fegato ed il rene partecipano di conserva a molte fondamentali funzioni della vita animale: il ricambio idrico, il ricambio protidico, il mantenimento della reazione attuale del plasma e tante altre ancora. Il rene è uno degli organi particolarmente correlati al fegato; che una insufficienza renale si associ spesso all'insufficienza epatica sarebbe dimostrato dall'esistenza di sindromi morbose associate sia acute che croniche.

Nei gottosi iperuricoemici vi è sovente, come si è detto, un'insufficienza relativa dell'escrezione renale dei corpi purinici; d'altro canto è un fatto che nei gottosi il fegato è costantemente aumentato di volume. Tutto sembra quindi avvalorare l'ipotesi avanzata: essere cioè l'ipercolesterolemia e l'iperuricoemia dei gottosi dovute ad una disfunzione epato-renale.

★★

Dobbiamo ora domandarci, in base ai risultati ottenuti, se l'ipercolesterolemia e l'iperuricoemia abbiano veramente un qualche ruolo nella patogenesi della gotta.

Abbiamo visto che l'ipercolesterolemia esiste nel 38,4 % dei casi e che è quasi sempre di modesta entità, superando in due soli casi i g 3 ‰. Considerata la speciale tendenza del colesterolo a precipitare, allorchè si trovi nel sangue in quantità superiore alla norma, non ci deve far meraviglia se nei tofi di alcuni gottosi ipercolesterolemici esso appare in quantità anche rilevanti, ma questa constatazione non è sufficiente per sostenere che il colesterolo sia il fattore primo ed essenziale della precipitazione.

Intanto molti autori (in Italia il Pepere) che hanno studiato minuziosamente le lesioni anatomiche della gotta, non fanno alcun cenno dell'esistenza in queste lesioni di depositi di colesterolo, per cui si deve ritenere che detti depositi non esistano di regola, così come di regola non vi è un'ipercolesterolemia molto elevata.

L'ipotesi di un'origine esclusivamente precipitante, con al centro il colesterolo, delle lesioni gottose non tiene conto di tutto ciò che si osserva nella gotta, essa soprattutto non spiega affatto l'accesso gottoso.

È mia opinione che l'ipercolesterolemia dei gottosi, frequente ma non costante, sia l'espressione di una disfunzione epato-renale (forse più epatica che renale) di cui i gottosi sono affetti e che possa in certi casi essere la causa della formazione di depositi di colesterolo in seno alle lesioni specifiche della gotta, senza per questo esserne la causa primaria.

Anche l'iperuricoemia per quanto frequente è tutt'altro che costante nella gotta: io l'ho trovata nel 36,5 % dei casi; in due soli malati superava i mg 8 %. Su questo fatto è bene insistere perchè sono molti ancora quelli che credono essere l'iperuricoemia caratteristica fondamentale della gotta e che affidano la loro diagnosi al dosaggio dell'acido urico nel sangue.

Io non starò ora a ricordare le numerose teorie sulla patogenesi della



gotta; esse sono note a tutti. Le mie ed altrui osservazioni sulla non costante iperuricoemia, il fatto che in molti iperuricoemici cronici (nefritici, leucemici, ecc.) non si osservano mai (o quasi mai) (1) accessi gottosi fanno scartare tutte quelle ipotesi che assegnano al fattore iperuricoemia un ruolo primario nella patogenesi della malattia. Inoltre all'esame istologico e chimico delle lesioni anatomiche dei gottosi più tipici, non sempre i depositi uratici sono stati trovati con la consueta abbondanza. L'infiltrazione uratica può essere assai scarsa e rappresentare un fatto secondario (Letulle e M. P. Weil; M. P. Weil, Delarue e Brisset); Weigert cercò inutilmente le incrostazioni uratiche alla necropsia del grande patologo Conheim, affetto da gotta.

La maggior parte degli autori che hanno studiato i reperti istologici delle lesioni gottose ritengono oggi che i processi degenerativi, necrobiotici ed essudativi stiano al centro e siano il punto di partenza della lesione articolare e del tofo. A questi seguirebbero poi la deposizione di sali dell'acido urico e la reazione connettivale.

Dallo studio delle lesioni istologiche della gotta è sorta la questione dei rapporti tra questa malattia e l'allergia. Le lesioni istologiche della gotta sarebbero le immagini di un'allergia tissulare. Secondo M. P. Weil e J. Delarue le lesioni tissulari della gotta realizzano il tipo dell'infiammazione iperergica; l'infiltrazione uratica non sarebbe che un elemento sopraggiunto. Alcuni ricercatori escludono totalmente l'acido urico dell'eziopatogenesi della gotta, la quale non dovrebbe pertanto essere più considerata come una malattia del ricambio.

Tra gli autori che hanno messo in evidenza i rapporti fra gotta ed allergia ve ne sono nondimeno alcuni che continuano ad assegnare all'acido urico un ruolo considerevole nella patogenesi della malattia. I lavori più importanti su questo argomento sono quelli della Scuola italiana (Rondoni, Frugoni, Chini). L'acido urico avrebbe il potere di permealizzare i capillari, di accrescere la reattività dei tessuti ed in particolare del sistema reticolo-istiocitario, verso gli antigeni e gli agenti flogistici. Le sostanze scatenanti dell'accesso gottoso sarebbero degli allergeni alimentari.

Senza più oltre dilungarmi nella dibattuta questione della patogenesi della gotta e dei suoi rapporti con l'iperuricoemia, si deve concludere con Rondoni che nella malattia sono sempre modificati i rapporti: tessuti-acido urico; quindi perde importanza la esclusiva considerazione del tasso uricoemico. Qualunque sia la causa della modificazione di detti rapporti (urato-istechia, precipitabilità dell'acido urico, sua azione flogogena sui tessuti, ecc.), io penso che l'iperuricoemia dei gottosi non abbia un ruolo importante nella patogenesi della malattia. È probabile che essa sia l'espressione di una disfunzione epato-renale che si ripercuote sul metabolismo protidico in genere e sull'eliminazione renale dell'acido urico in particolare.

#### RIASSUNTO.

Recenti studi sull'ipercolesterolemia dei gottosi hanno spinto l'A. a raccogliere un certo numero di casi di gotta (52) in cui ha determinato il tasso colesterolemico e parallelamente anche quello uricoemico.

È stata trovata ipercolesterolemia in 20 casi (38,4 %) ed iperuricoemia

(1) Poiché accessi di gotta in corso di leucemia furono osservati da CECONI e più recentemente da SILVESTRINI. Si tratta in ogni modo di casi rarissimi.



in 19 casi (36,5 %); in 10 casi (19,2 %) esistevano contemporaneamente sia l'ipercolesterolemia che l'iperuricoemia.

Dopo un rapido sintetico esame della letteratura sull'argomento, ed in base ai risultati da lui ottenuti, l'A. crede opportuno di pensare che l'iperuricoemia e l'ipercolesterolemia dei gottosi siano l'espressione di una disfunzione epato-renale.

L'A. non crede che l'ipercolesterolemia e l'iperuricoemia dei gottosi abbiano una fondamentale importanza nell'eziopatogenesi della gotta.

#### BIBLIOGRAFIA

- ABRAMI P. e LICHTWITZ A. *Le rein des goutteux*. Congrès de la goutte et de l'acide urique. Vittel, pag. 83, 1935.
- ARESU M. *Rass. Clin. Sc.*, 15, 459, 1937.
- BRCHNER-MORTENSEN K. *Acta Med. Scand.*, Suppl., LXXXIV, 1937.
- BUFANO M. *La Fisiopat. clinica e sperim. della Lipemia*. Ist. Ed. Sc., Milano, 1929.
- CHAUFFARD A. *Presse Médicale*, 30, 253, 1922.
- CHAUFFARD A., BRODIN P. e GRIGAUT A. *Presse Méd.*, 28, 905, 1920.
- CHAUFFARD A. e DEBRAY M. *Presse Méd.*, 33, 129, 1925.
- CHAUFFARD A. e TROISIER J. *Annales de Méd.*, 3, 149, 1921.
- CHAUFFARD A. e WOLF M. *Presse Méd.*, 31, 1013, 1923.
- COSTE F. e GRIGAUT A. *Le sang des goutteux*. Congrès de la goutte et de l'acide urique. Vittel, pag. 337, 1935.
- DECAUX F. *Le cholestérol dans la goutte*. Congrès de la goutte et de l'acide urique. Vittel, pag. 406, 1935.
- DI MARCO I. *Policlinico, Sezione Pratica*, 45, 1037, 1938.
- DI MARCO I. e MARCONI F. *Policlinico (Sez. Med.)*, 45, 481, 1938.
- FIESSINGER N. *Le fois des goutteux*. Congrès de la goutte et de l'acide urique. Vittel, pag. 68, 1935.
- FOLIN O., BERGLUND H. e DERICK C. *Journ. of Biol. Chem.*, 60, 361, 1924.
- FOLIN O. e DENIS W. *The diagnostic value of the acid uric determination in blood*. Estratto.
- FRUGONI C. *Il Policlinico, Sezione Medica*, 40, 1, 1933.
- LETULLE M. e WEIL M. P. *Presse Méd.*, 32, 577, 1924.
- LOEPER M. *Progrès Méd.*, 3, 26, 1921.
- LOEPER M. e LEMAIRE A. *Les troubles des échanges nutritifs chez les goutteux*. Congrès de la goutte et de l'acide urique. Vittel, pag. 245, 1935.
- LOEPER M. e VERPY G. *Progrès Méd.*, n. 26, 221, 1918.
- MECCOLI V. *La Clinica Termale*, 2, 139, 1942.
- MERKLEN P. e WOLF M. *Pathogénie de la goutte et gènèse du tophus goutteux*. Congrès de la goutte et de l'acide urique. Vittel, pag. 259, 1935.
- MESSINI M. e SPADEA G. *Il Policlinico, Sezione Pratica*, 46, 1219, 1939.
- MICHETTI G. *Minerva Medica*, 30-II, 501, 1939.
- PEPERE A. *Atti Convegno Medico Uricemia*, pagg. 55 e 167. S. Pellegrino, 1928.
- PESCARMONA M. *Acc. Med. Torino*, 103, 144, 1940.
- ROBECCHI A. e ANGELERI G. *Acc. Med. Torino*, 103, 139, 1940.
- RONDONI P. *Atti Convegno Medico Uricemia*, pagg. 13 e 122. S. Pellegrino, 1928.
- Id. *Le Forze Sanitarie*, 2, 2352, 1933.
- SILVESTRINI R. *La Diagnosi*, 14, 35, 1934.
- TERROINE e coll. *Cit. da LOEPER e LEMAIRE, MERKLEN e WOLF, COSTE e GRIGAUT e altri*.
- UMBER F. e RETZELAFF K. *Verhandl. Deutschen Kongr. inn. Med.*, 27, 436, 1910.
- VILLA L. *Arch. Patol. e Clin. Med.*, 5, 385, 1926.
- WEIL M. P. *C. R. Soc. Biol.*, 85, 818, 1921.
- WEIL M. P. e DELARUE J. *Presse Méd.*, 40, 1969, 1932.
- WEIL M. P., DELARUE J. e BRISSET S. *P. Soc. Méd. Hôpit.*, Paris, 1091, 1932.
- WEIL M. P. e GUILLAUMIN CH. *O. Paris Méd.*, 16-I, 439, 1926.



## II.

ISTITUTO DI PATOLOGIA CHIRURGICA DELLA REGIA UNIVERSITÀ DI CAGLIARI  
Direttore Prof. R. REDI

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA REGIA UNIVERSITÀ DI CAGLIARI  
Direttore Prof. G. GIUNTI

### **Quadri leucemici e quadri neoplastici.**

(A proposito di un caso di linfo sarcoma cervicale del collo associato a leucemia mieloide).

Dott. GIULIO BERNARDINI

Aiuto Volontario dell'Istituto di Patologia Chirurgica

La intricata questione dei rapporti fra leucemie e tumori ha una fondamentale importanza sia per la definizione sulla natura delle leucemie stesse, sia per un più esatto studio delle affezioni proliferative delle linfoglandole.

Attualmente i pareri dei vari autori sono discordi. Dalle diverse conclusioni scaturiscono differenti concetti sulle leucemie, e differenti classificazioni sui tumori delle linfoglandole. Per alcuni, linfo sarcomi e leucemie vanno considerati come neoplasie e fra le due affezioni non c'è che una differenza di grado; per altri, non solo le leucemie vanno escluse dai processi blastomatosi, ma è incerto che anche i linfo sarcomi debbano essere considerati come tali.

In questi ultimi anni gli studi dei vari studiosi per portare luce in questo argomento sono stati veramente notevoli. Da un lato alcuni hanno minuziosamente indagato sull'anatomia istologica e sul quadro clinico di importantissimi casi, dall'altro sorprendenti risultati si sono avuti nel campo sperimentale. Cosicché la teoria neoplastica sulle leucemie, che era stata quasi completamente abbandonata, dopo tanti anni oggi torna in onore. La schiera di coloro che la ritengono come la più fondata si accresce sempre più, e non mancano autorevolissimi autori che la giudicano ormai indiscutibile.

I concetti dominanti sulle leucemie sono andati cambiando col progredire degli studi anatomo-patologici e delle ricerche sulla emopoiesi. Inizialmente per leucemia si intendeva un'affezione in cui si verificava marcato au-



mento dei globuli bianchi nel sangue. Col chiarimento dell'origine del processo di maturazione di questi, si ritenne indispensabile la presenza di forme immature, e l'interessamento di un distretto più o meno esteso di tessuto emopoietico, midollare o linfatico. Vennero poi separati gli stati leucemoidi che si verificano in alcuni casi di malattie infettive e parassitarie, e principalmente in alcuni casi di neoplasie maligne con metastasi ossee.

Con gli importantissimi studi sul valore funzionale del tessuto emopoietico e sul sistema reticolo istiocitario, il concetto della leucemia si è ampliato ancor di più. Sappiamo, infatti, che come unità anatomica e morfogenetica del tessuto emopoietico è ritenuta un tipo di cellula primordiale di origine mesenchimale (Ferrara, Hirschfeld) indicata col nome di « emocitoblastico » o « emoistioblasto » (Ferrata) secondo che l'attività eritroematogena è attuale o potenziale. L'emoistioblasto ha la capacità di evolvere indifferentemente in cellula ematica o in cellula connettivale e si trova sparso in tutti i tessuti connettivali, e nello stroma stesso degli organi emopoietici. L'emocitoblasto può evolvere nella serie mieloide o nella serie linfatica. Incerta è l'origine dei monociti. Alcuni li vorrebbero far derivare dal S.R.I.: ma pare possano derivare da tutti tre i tessuti fondamentali emopoietici, con prevalenza del tessuto midollare.

Sulla scorta di tali acquisizioni, la leucemia è ritenuta oggi come una affezione generalizzata interessante l'intero sistema emopoietico, e quindi l'intero organismo. Lo stesso reperto sanguigno sarebbe un fenomeno non essenziale, in quanto è in rapporto al grado e alla sede delle lesioni del tessuto emopoietico, specialmente alla vicinanza dei vasi (Banti) e in determinate circostanze può mancare.

Le alterazioni leucemiche riscontrate al tavolo di autopsia furono ritenute di natura iperplastica, perchè in linea di massima appaiono costituite da una semplice proliferazione di elementi esistenti nel tessuto emopoietico, anche se questi sono ritornati allo stato fetale, senza netti caratteri di atipia, senza infiltrazione neoplastica. Ma alcune osservazioni, che con gli anni sono diventate numerose, sembrano dimostrare il contrario. Infatti è stato provato che: 1) le leucemie possono trovarsi associate a formazioni neoplastiformi, in cui si rinvenivano fondamentalmente le stesse cellule che sono in circolo; 2) si possono avere dei blastomi ben definiti del tessuto emopoietico con un reperto tipicamente leucemico nel sangue; 3) si possono avere leucemie associate a tumori non di organi emopoietici.

La prima di queste tre associazioni è decisamente la più importante agli effetti della dimostrazione della natura neoplastica delle leucemie. Se si riesce a provare, infatti, che le formazioni neoplastiformi leucemiche appartengono ai processi neoplastici ne viene di conseguenza che le leucemie stesse hanno un'origine neoplastica. La seconda combinazione pur non essendo altrettanto probativa, può fare sospettare un certo collegamento fra gli stimoli che hanno prodotto le due affezioni nel tessuto emopoietico, specialmente quando si riesce a trovare qualche parentela fra le cellule ematiche leucemiche e quelle della proliferazione blastomatosa. La terza combinazione può essere soltanto casuale; ma alla luce di alcune recenti ricerche sperimentali assume anch'essa valore nella discussione, come avremo occasione di dimostrare.



I. - LEUCEMIE ASSOCIATE A FORMAZIONI NEOPLASTIFORMI  
DI CELLULE LEUCEMICHE

In primo luogo noi crediamo dover comprendere in questo gruppo i numerosi casi di leucosarcomatosi di Sternberg. Con questo nome l'A. volle indicare una sindrome clinica e anatomopatologica, più che una nuova malattia, in cui si ha un quadro simile alla sarcomatosi di Paltauf-Kundrat con un reperto ematico di abbondanti elementi bianchi mononucleati atipici. Sternberg era d'opinione che la leucosarcomatosi si distaccasse nettamente dalle leucemie, e l'avvicinava piuttosto ai linfo sarcomi. Ma dato che i criteri sulle leucemie oggi si sono notevolmente ampliati, tanto che si ammette non solo una leucemia linfoide e una mieloide, ma anche una leucemia monocitica, una emocitoblastica, e un'altra eritroblastica, alcuni autori sono inclini a far rientrare in questo campo anche la leucosarcomatosi, considerandola come una chiara dimostrazione degli strettissimi rapporti che intercorrono fra i tumori e le leucemie. Infatti da un lato si osservano proliferazioni di evidente natura neoplastica maligna, con infiltrazione distruttiva del tessuto circostante e con la presenza di cellule nettamente atipiche, dall'altro le cellule circolanti nel sangue mostrano una affinità morfologica con le cellule blastomatose.

Rientrano nel quadro della leucosarcomatosi, oltre i casi descritti da Sternberg, quelli di D'Arbela e Bracaboni, di Buske e Hirschfeld, di Sabrás, di Fiessinger, Gautier e Laur, di Flosman, di Paltauf, di Perla-Biller.

Le deformazioni tumorali eterotopiche che si verificano nel corso della leucemia, sia linfoide che mieloide, sono piuttosto frequenti. Tutti i testi di patologia, infatti, li prendono in considerazione. Ma in questi ultimi anni lo studio di tali processi neoplastiformi ha acquistato particolare interesse nella questione dei rapporti fra leucemie e tumori. Si è cercato di definire se debbono essere considerati di natura blastomatosa, o piuttosto debbono essere spiegati ancora col semplice processo di iperplasia.

È chiara l'importanza che ha la soluzione di tale quesito. Esistono perciò dei lavori di sintesi nei quali sono passati in rassegna i casi più significativi. Sin dal 1933 Patrassi illustrando un suo caso, in cui trovò associati alla leucemia mieloide tumori cutanei mielomatosi, riunì 48 altre segnalazioni simili alla sua. Nel 1936 Costanzi illustrando il suo interessante caso di cui avremo occasione di parlare più oltre, presenta molte altre citazioni e discute sulla natura delle leucemie cercando di sostenere la tesi, che queste vanno considerate ancora come un processo iperplastico. Recentemente Forconi e Carere-Comes, in un accurato lavoro in cui hanno il vantaggio della letteratura più recente, riprendono ampiamente in esame l'argomento e concludono doversi ammettere l'origine neoplastica delle leucemie. Di uguale opinione, espressa con estrema convinzione, sono anche Chahovitch e Ignjatcev. Questi autori studiano 11 autopsie di individui morti per leucemia mieloide e linfoide, che presentavano formazioni nodulari in vari organi viscerali di chiaro aspetto neoplastico, con molte cellule atipiche, e con infiltrazione distruttiva del tessuto parenchimatoso. Tali fatti, affermano gli AA., non sono conciliabili con il concetto di iperplasia, e perciò essi difendono



vigorosamente, basandosi anche sulle ricerche sperimentali di altri studiosi, la natura neoplastica delle leucemie.

Sarà interessante riassumere in poche righe le note essenziali dei casi illustrati da Chahovihb e Igniastechev.

Caso I. — Uomo di 49 anni morto per mielosi leucemica. Presenta infiltrazione mieloide nel fegato con allargamento degli spazi portalì e invasione delle pareti vasali e dei lobuli epatici. Le cellule epatiche sono in stato di degenerazione. Noduli mieloidi si rinvennero anche nella mucosa tracheale e vescicale con invasione degli strati muscolari. Le cellule mieloidi presentano molte mitosi.

Caso II. — Individuo di 52 anni morto per mielosi leucemica. Presenta molti noduli mielomatosi nel fegato e nella milza. Nella milza le cellule hanno un aspetto atipico e infiltrano le pareti vasali. Segni di degenerazione e necrosi si rinvennero a carico dei due visceri nei limiti dei noduli mielomatosi.

Caso III. — Individuo di 40 anni morto per mielosi leucemica. Presenta una invasione mieloide totale della milza, ove si osserva la distruzione delle trabecole e della parete di una vena per opera del tessuto mieloide. Attraverso la parete venosa distrutta, tale tessuto penetra nel lume vasale.

I vasi degli spazi portalì sono infiltrati di elementi mieloidi, con distruzione parziale della loro parete.

Caso IV. — Individuo di 33 anni, morto per mielosi leucemica. Presenta noduli nella milza con distruzione delle trabecole e di alcune pareti vasali. Focolai nei reni distruggono il parenchima. Nel fegato reperto identico al caso precedente. Il tessuto mieloide di alcune linfoghiandole invade la capsula di queste e il tessuto che le circonda; dovunque atipia cellulare.

Caso V. — Individuo di 5 anni morto per linfadenosi leucemica. Presenta una infiltrazione linfoide della milza la cui struttura è quasi totalmente cancellata. Atipia cellulare nei gangli linfatici e nel timo, le cui capsule sono infiltrate. Noduli linfadenoidi, senza atipia cellulare, si trovano nel fegato, nel grasso sottopericardico e nel cervello.

Caso VI. — Individuo di 32 anni, morto per linfadenosi aleucemica. Presenta struttura delle linfoghiandole alterata per invasione di elementi linfoidi di spiccata atipia, con invasione delle pareti vasali, delle capsule e del tessuto perighiandolare; noduli linfoidi nei reni con distruzione del parenchima; lo stesso reperto nei testicoli e nel fegato.

Caso VII. — Individuo di 62 anni morto per linfadenosi aleucemica. Presenta: infiltrazione delle linfoghiandole, della loro capsula e del tessuto circostante. Noduli linfoidi nel fegato tendono a fondersi, distruggendo il parenchima e le pareti vasali.

Caso VIII. — Individuo di 29 anni, morto per linfadenosi leucemica. Presenta: le stesse lesioni del caso precedente e in più una marcata atipia cellulare.

Caso IX. — Individuo di 26 anni, morto per leucemia linfatica. Presenta: infiltrazione linfoide della milza con distruzione delle trabecole, infiltrazione delle capsule linfoghiandolari e distruzione di tessuto epatico e testicolare con invasione di alcune pareti vasali: marcata atipia cellulare.

Caso X. — Individuo di 7 anni, morto per linfadenosi leucemica. Presenta: spazi portalì epatici infiltrati e allargati da elementi linfoidi che penetrano nelle cellule epatiche e invadono vasi sanguigni; infiltrazione delle capsule linfoghiandolari e del tessuto circostante; note spiccate di atipia cellulare.

Caso XI. — Riguarda un individuo venuto a morte con diagnosi di linfosarcomatosi. All'autopsia si rinviene effettivamente una linfosarcomatosi delle pelvi renali con invasione del colon, vescica, bronchi, ma contemporaneamente in molte linfoghiandole e nel fegato si osservano lesioni riferibili ad una semplice leucemia linfoide.

I casi descritti dal Chahvitch e Ignjatchev hanno avuto un decorso clinico caratteristico e i processi neoplastici sono stati un reperto del tavolo dell'autopsia. Casi di questo genere sicuramente non sono rari; anche i testi di anatomia patologica ne parlano, per quanto non ne facciano un esame



così accurato. Meno numerosi, ma più evidenti, sono quei casi in cui le formazioni neoplastiformi hanno dato una sintomatologia propria.

Patrassi riferisce di un bambino che presentò la frattura spontanea del femore mentre l'esame del sangue dava: globuli bianchi 1.800, con linfociti 81 %, linfoblasti 12 %. All'autopsia, oltre all'ingrossamento delle linfoghiandole, fu riscontrata un'altra frattura patologica a carico della seconda costola destra. All'esame istologico il midollo osseo appariva invaso da tessuto linfoide, che circondava le trabecole della sostanza spongiosa, distruggeva la sostanza compatta e si diffondeva nel periostio e nel tessuto muscolare. Le pareti dei vasi apparivano anch'esse invase e parzialmente distrutte dalle cellule neoplastiche.

Dubois Franklin illustra l'interessante caso di una donna affetta da leucemia mieloide, che dopo quattro anni presentò una tumefazione alla scapola sinistra con distruzione dell'osso seguita da ingrossamento delle linfoghiandole ascellari e cervicali dello stesso lato. All'autopsia si trovavano noduli neoplastici nella milza, nel fegato, nella pleura, nella XII vertebra dorsale. L'esame istologico dimostrò la natura mieloblastica del tumore scapolare con presenza di mieloblasti, mielociti e megacariotici. Le altre tumefazioni presentavano la stessa costituzione e portavano tutte le note dei noduli metastatici.

Merio descrive il caso di una donna di 24 anni che ricorse al soccorso dei medici per una intensa cefalea con una sintomatologia di tumore endocranico. L'esame del sangue rivelò una leucemia linfatica, e all'indagine radiografica si mise in evidenza un'ombra parasellare riferibile a tumore. Il tumore era costituito da ammassi linfatici.

Il primo dei due casi illustrati in un lavoro di Mattei riguarda un uomo di 37 anni che presentava un aumento di globuli bianchi fino a 87.000 con emocitoblasti in orientamento mieloide 40 %, mieloblasti 10 %, mielociti neutrofili 5 %, metamielociti 3 %; al tavolo autoptico si trovò una infiltrazione neoplastiforme della pleura, del polmone sinistro, del mediastino anteriore, del pericardio e dei reni. Le cellule di tali infiltrazioni avevano aspetto mielomatoso.

Interessante il caso di Costanzi. Si trattava di un uomo di 37 anni che dapprima presentò una splenomegalia notevole, scomparsa in seguito a irradiazione Roentgen. Due anni dopo la milza riprese ad aumentare di volume, e contemporaneamente comparve una tumefazione alla coscia fra il terzo medio ed il terzo inferiore. L'esame del sangue fatto per la prima volta dopo la comparsa della tumefazione dava: globuli rossi 3.200.000 emoglobina 45, V. gl 0.76, leucociti 50.000, mieloblasti 4 %, promielociti 4 %, mielociti neutrofili 7 %, mielociti eosinofili 2 %, metamielociti 4 %, polinucleati neutrofili 53 %. Le forme immature crebbero ancora di numero poco prima della morte, avvenuta dopo alcuni mesi, malgrado che le irradiazioni Roentgen avessero ottenuto l'effetto di abbassare il numero globale dei globuli bianchi. L'autopsia mise in evidenza: tumore di milza e di fegato con ricchissima infiltrazione leucemica, noduli mielomatosi nei reni, nelle ghiandole linfatiche addominali e nel peritoneo. Sul femore sinistro si trovò una rilevante massa grigiastra col punto di partenza dal periostio che distruggeva il tessuto osseo e infiltrava ampiamente i gruppi muscolari. L'esame



istologico di questa massa neoplastica e delle altre infiltrazioni mise in evidenza un tessuto granulocitogeno con prevalenza delle forme mature su quelle immature differenziali.

Il caso di Fulghieri riguarda un individuo che presentò una tumefazione della radice dell'arto inferiore sinistro diagnosticata come un osteosarcoma del collo femorale. Un esame del sangue praticato in questa occasione fece rilevare: globuli bianchi 90.000, promielociti neutrofili 6 %, promielociti eosinofili 2 %, mielociti neutrofili 6 %, mielociti eosinofili 4 %, mielociti basofili 26 %, mieloblasti 6 %. Eseguita la disarticolazione dell'anca fu trovato un'enorme massa neoplastica che avvolgeva e usurava il collo del femore, di aspetto lardaceo e di colorito giallo scuro. All'esame istologico furono trovate numerosissime cellule che l'autore identificò con i mieloblasti circolanti nel sangue.

Claus cita il caso di una donna affetta da leucemia linfoide che presentava nella testa molte formazioni tumorali che all'esame istologico risultarono infiltrati linfocitari.

Ivanitzkaia riferisce un caso di leucemia mieloblastica con mielomi multipli rilevabili all'esame clinico, e controllati all'autopsia.

Naegel, Henisch-Querner ed Apitz descrivono altri casi di leucemia mieloide con formazioni neoplastiformi.

Türck, Benjamin, Gott, Fleischhacker e Leypied, Askanazy, Neuman, presentano osservazioni di noduli tumorali associati a leucemie. La sede preferita da questa sono i gruppi ghiandolari dell'addome, e del collo, le tonsille, la pelle, il periosteo, il miocardio, i reni, le meningi, la prostata il tubo digerente.

In altri casi la morfologia delle cellule tumorali pur non essendo così strettamente legata a quella delle forme immature circolanti nel sangue, tuttavia rivela una evidente parentela con le medesime, e perciò le comprendiamo in questo gruppo. Tali sono le osservazioni Pförringer, Donati, Samek, Marziani, Forconi, e Carere-Comes.

Pförringer descrive il caso di una donna di 50 anni affetta da leucemia linfoide (globuli bianchi 1.960.000) che presentò frattura spontanea del femore sinistro al terzo inferiore, e quella del collo femorale destro accertate radiologicamente. All'autopsia le fratture risultarono prodotte da masse neoplastiche, di colore grigio-rossastro, composte di una rete connettivale racchiudente agglomerati di cellule piccole, rotonde, con un grosso nucleo e poco protoplasma che prendono una posizione intermedia fra le cellule linfocimatose e quelle linfo-sarcomatose.

Donati, operando un bambino per versamento puruloide del cavo peritoneale, trovò davanti alle III e IV vertebre lombari una tumefazione della grandezza di un pugno, aderente al piano osseo e ricoperta da peritoneo lucido ben vascolarizzato. L'operatore non credè opportuno di asportare il tumore, ma lo punse estraendone alcune gocce dense e sanguinolente, che all'esame microscopico misero in evidenza elementi interpretabili come emocitoblasti e cellule reticolo-endoteliali. L'esame del sangue periferico dava globuli bianchi 17.000 con presenza di emocitoblasti, mieloblasti, mielociti, metamielociti.

Samek riferisce di una ragazza di 14 anni, la quale durante il decorso



di una leucemia emocitoblastica presentò una tumefazione al quadrante addominale inferiore destro, che all'autopsia risultò dovuta ad un'alterazione neoplastiforme dell'ultimo tratto ideale e del cieco, la cui superficie di taglio presentava un colorito bianco grigiastro. L'esame istologico rilevò in tale tumefazione la presenza di un'infiltrazione leucemica formata essenzialmente da elementi emocitoblastici. L'infiltrazione leucemica interessava con carattere sistemico anche altri organi.

Nel caso di Marziani si tratta di una donna di 56 anni venuta a morte dopo una sintomatologia di astenia profonda, inappetenza, dolori ossei, emorragie gengivali, febbre continua. All'autopsia si trovò infiltrazione leucemica in alcuni organi viscerali, e un midollo osseo più consistente del normale, grigio rossastro, stipato nelle trabecole ossee che apparivano assottigliate, e che nelle vertebre lombari arrivava a distruggere e a sostituire la struttura ossea stessa. L'esame istologico delle infiltrazioni leucemiche e del midollo osseo dimostrò la presenza quasi esclusiva di cellule rotondeggianti, con nucleo grosso, rete cromatica fine e diversi nucleoli, protoplasma scarso e basofilo identificabili con gli emocitoblasti. Evidentemente si trattava di leucemia emocitoblastica mieloide, anche se l'esame del sangue, che non fu praticato, non ci dà ragguagli.

Anche i due casi illustrati nel lavoro di Forconi e Carere-Comes devono essere compresi in questo gruppo. Uno riguarda una donna di 34 anni che presentava due grosse tumefazioni linfoghiandolari nelle regioni cervicale e sopraclaveare di sinistra, della grossezza di un uovo di gallina contornate da altre linfoghiandole di volume molto minore, con una sintomatologia di febbre continua, emorragie delle mucose, dolori ossei, e anemia progressiva. L'esame del sangue, ripetutamente eseguito, presentò un numero di globuli rossi inferiore ai 2.000.000, con valore globulare pressochè normale, un numero di globuli bianchi sui 10.000, con pochi linfociti (5-10 %) qualche cellula istioide, qualche monocito, moltissimi emocitoblasti (50-85 per cento). La biopsia potè stabilire trattarsi di un linfo sarcoma, le cui cellule erano molto simili a quelle che prevalevano fra gli elementi bianchi nel sangue. Il decorso fu rapidamente infausto. Non fu fatta autopsia. Gli autori riavvicinano questo caso alla leucosarcomatosi di Sternberg. I caratteri ben definiti degli emocitoblasti in circolo, e la somiglianza piuttosto chiara che questi presentano con le cellule blastomatose della biopsia ci hanno indotto a considerarlo in questo gruppo per metterle in particolare risalto.

L'altro caso è molto complesso, e si riferisce ad una ragazza di 19 anni che due mesi prima della morte si ammalò con una sintomatologia di astenia, abbattimento, febbre continua, dolori localizzati nei quadranti addominali di destra, gengivite, epistassi, metrorragie, petecchie. Un esame ematologico mise in evidenza: globuli rossi 3.500.000, globuli bianchi 10.000; mielocito neutrofili 1 %; polinucleati neutrofili 23 %; polinucleati eosinofili 1 %; polinucleati basofili 1 %; monociti 7 %; cellule definite indifferenziate da Ferrata che esaminò gli strisci 67 %. In esami successivi i globuli bianchi salirono fino a 80.000 e le cellule indifferenziate fino al 90 %.

All'autopsia si trovò una infiltrazione neoplastica nel colon ascendente che sembrò costituire il focolaio centrale di una linfo sarcomatosi tipo Kun-



drat-Paltauf. All'esame istologico invece, si trovò nelle tonsille, nel fegato e nei gangli linfatici di vari distretti una considerevole proliferazione del reticolo precollageneo con cellule in parte a tipo xantomatoso, in parte a tipo linfocitosimile, mentre nel colon ascendente e nel midollo osseo si misero in evidenza cellule atipiche di netto aspetto neoplastico, poliforme, di derivazione istiocitaria.

A questo gruppo potremo aggiungere i moltissimi casi in cui si riscontra leucemia e cloroma.

Senza entrare nella discussione sulla natura del cloroma, ricorderemo che questo, mentre da una parte ha spiccata affinità con le leucemie, d'altra presenta le caratteristiche dei tumori maligni, tanto che la maggior parte degli Autori non esitano a considerarlo come tale.

Aderendo a questi Autori, i vari tipi di cloroma leucemico diventano, per il nostro intento, un valido argomento a favore della natura neoplastica delle leucemie perchè evidentemente una stessa causa deve produrre le neoformazioni cloromatose e l'aumento dei globuli bianchi in circolo con presenza di elementi immaturi.

A dimostrazione dei stretti rapporti fra leucemia e cloroma basti ricordare che esiste una forma clinica di leucemia in cui appare pigmentazione verde nei tessuti proliferanti, chiamata *cloroleucemia*, con la varietà mieloide, linfoide, emocitoblastica e monocitica. Mi limito fra i moltissimi, a citare l'interessante caso di Reitano. Si tratta di un uomo di 38 anni che venne a morte dopo aver presentato sintomi di emorragia delle mucose con scadimento progressivo delle forze e delle condizioni generali, mentre i globuli bianchi da un numero iniziale di 1150 salivano a 38.000, con una formula in cui prevalevano assolutamente i monociti, i monoblasti e gli emocitoblasti.

Ricorderemo, inoltre, i numerosissimi casi di cloroma leucemico, con la varietà mieloide, linfoide, emocitoblastica. Esiste, a questo proposito, una documentazione così ampia che ormai le nuove segnalazioni non presentano più alcun interesse.

Rarissimi, invece, sono i cloromi leucemici monociti, e perciò come esempio di tale associazione ricordo brevemente i casi di Gump-Hester e Lohr e quello di Chioventa.

Il primo si riferisce ad un uomo di 58 anni, che si ammalò con una sintomatologia di affaticamento visivo, deficienza visiva, gengivite, petecchie, esoftalmo, temperatura settica, mentre presentava un quadro ematico, in cui c'era un notevole aumento di globuli bianchi (da 12.350 a 26.400) con assoluta prevalenza di monociti. Venuto a morte dopo 5 mesi di malattia all'autopsia presentò infiltrazione neoplastica di colorito giallognolo nei tessuti orbitali retrobulbari, nella milza, nei reni, nel cuore e in molte linfoghiandole, specialmente nelle mesenteriche, la cui sezione mostrava al centro un tessuto di color verdastro.

All'esame istologico furono trovate cellule monocitiche immerse in un tessuto reticolare, come nei veri processi blastomatosi reticolo endoteliali.

Il caso di Chioventa tratta di un bambino di 5 anni che dopo un lieve trauma all'occhio D. presentò un esoftalmo nello stesso lato seguito da proptotomite e da otite, per cui fu sottoposto all'intervento dell'exenteratio



bulbi e della mastoidotomia. L'esame del sangue dava leucociti 57.000 con monoblasti e monociti 70 %, emocitoblasti 2,22 % con qualche eritoblasto emoioblasti e cellule endoteliali. Nel decorso di un mese e mezzo venne a morte per una complicazione di lepto-meningite. All'autopsia si trovarono le cavità orbitarie occupate da tessuto grigio-verdognolo, compatto, consistente, che sostituiva il grasso periorbitario. La sezione della diploe, dello sterno, della tibia e del femore si mostrava ingrandita e di colorito verdognolo. Noduli verdognoli neoplastiformi si rinvennero nello spazio epidurale cranico, e in qualche punto, anche in quello spinale.

All'esame istologico il tessuto orbitario appariva costituito da intrecci di fibrille reticolari con presenza di cellule a tipo istiocitario in mezzo al quale si trovavano in prevalenza cellule monocitiche. Analoga struttura mostravano gli altri tessuti a tinta verdognola.

## II. - LEUCEMIE ASSOCIATE A TUMORI BEN DEFINITI DEI TESSUTI EMOPOIETICI

Tali tumori sono in generale linfosarcomi, mielosarcomi, retotelsarcomi la cui natura blastomatosa è universalmente riconosciuta.

Ricorderò rapidamente i casi più significativi.

Sternberg in un uomo di 50 anni che aveva un reperto ematico di leucemia linfoide con 31.000 globuli bianchi, di cui 73 % linfociti, trovò all'autopsia un linfosarcoma che invadeva prostata, vescicole seminali, vescica, retto e reni. In altro soggetto trovò associati linfoide e linfosarcomatosi diffusa delle linfoghiandole, faringe, pancreas, reni, stomaco, mediastino.

Evans e Leucutia illustrano ampiamente un caso di linfosarcoma che nell'ultimo periodo presentò un quadro di leucemia linfoide.

Palma riferisce di un caso di sarcomatosi generalizzata seguita a sarcoma primitivo del timo, con un reperto ematico di leucemia linfatica. Bourchardt, ugualmente, illustra un caso di linfosarcoma del mediastino associato a leucemia linfatica.

Zoham parla di un individuo in cui coesisteva alterazione leucemica del sangue e linfadenosi generalizzata, con un grosso tumore mediastinico di probabile origine timica.

Il caso di Emil-Weil, Isch, Wall e Bertrand riguarda un giovane di 19 anni che presentava una formula leucocitaria leucemica con un grosso linfosarcoma del mediastino, controllato all'autopsia e all'esame istologico.

Muggia segnala un caso di sarcomatosi con aumento notevole di globuli bianchi (120.000) senza specificare verso quale serie siano orientati.

Aresu e Scalabrino, nel loro importantissimo lavoro sui rapporti fra linfadenosi e linfosarcomi, espongono, fra gli altri, il caso di un individuo di 56 anni che dopo alcuni disturbi intestinali senza rialzo termico, manifestò tumefazioni linfoghiandolari notevoli alle regioni sottomascolari, ascellari e inguinali risultate all'esame istologico, di natura linfosarcomatosa. L'esame del sangue dava: globuli bianchi 5.000, di neutrofili 72 %, di basofili 2 %, di linfociti 16 %, di monociti 6 %, di metamielociti 2 %, di emocitoblasti 2 %. Non si può parlare in questo caso di una vera e propria formula leucemica mieloide, e forse la presenza di elementi immaturi della serie mie-



loide è dovuta a una irritazione del midollo osseo di difficile interpretazione. Tuttavia ho creduto opportuno accennare perchè presenta punto di contatto con la nostra osservazione personale.

Molte sono le segnalazioni di casi in cui si trovano associati tumori del S.R.I. con leucemie. Normalmente si tratta di leucemia linfoide, raramente di leucemia mieloide.

Roulet riferisce di un uomo di 52 anni morto in stato cachettico per retotelsarcoma delle linfoghiandole laterocervicali, con invasione del mediastino e del mesentere, e con metastasi nella colonna vertebrale, che aveva presentato una tipica leucemia linfatica.

Nel caso di Ahlstrom osserviamo leucemia linfatica (200.000), linfociti e retotelsarcoma del nasofaringe con numerose metastasi nelle ossa. Il midollo, la milza, i gangli linfatici all'esame autoptico e istologico rivelano le alterazioni tipiche della leucemia linfatica; solo alcuni linfonodi cervicali mostrano un tessuto di struttura analoga a quella del tumore nasofaringeo.

Identico reperto si ha nei casi di Richter e Loesch, che presentano nel fegato e nella milza, infiltrazioni leucemiche linfatiche e noduli retotelsarcomatosi. Ungar descrive una reticolo-endoteliosi subleucemica con un retotelsarcoma dell'omero che aveva dato metastasi multiple nello scheletro e nella cistifellea.

Losowsky descrive un caso di retotelsarcoma con un comportamento clinico e un reperto anatomopatologico riferibile alla leucemia.

Krohn illustra un retotelsarcoma associato a leucemia monocitaria; in altro caso di Schabad e Wolkoff si rinviene ugualmente una leucemia monocitaria con reticulosi.

Semsroth studiando le reticolo-endoteliosi, di cui è conosciuta l'affinità morfologica e patogenetica con i retotelsarcomi, nei loro rapporti con le leucemie, riferisce di tre casi che permettono di pensare a strettissime relazioni genetiche fra reticolo-endoteliosi da una parte e leucemia monocitaria e linfoide dall'altra.

Mattei riferisce di un uomo di 28 anni che presentava ingrossamento delle ghiandole linfatiche nelle comuni sedi con un reperto sanguigno di 11.000 globuli bianchi di cui 45 % linfociti, 3 % linfoblasti, 2 % emoistoblasti. All'esame istologico si trovarono associate le lesioni di una leucemia linfatica e di un reticolo-endoteliosi.

### III. - LEUCEMIE ASSOCIATE A TUMORI NON AVENTI RELAZIONI COL TESSUTO EMPOIETICO

Interessanti, fra tutti, i due casi illustrati dal Ferrero e Gedda, particolarmente il primo, che assumerà importanza nelle considerazioni sulla nostra osservazione personale. Si tratta, in questo, di una donna anziana che nell'anamnesi personale ricorda una sorella affetta da carcinoma mammario. A 55 anni presentò un fibrosarcoma del piede destro che venne amputato. A distanza di un anno dall'amputazione un esame del sangue dava: 1.920.000 globuli rossi, Hb 39, V. gl. 103, 7350 globuli bianchi con 75 % di neutrofili, 1,5 % di eosinofili, 2 % di basofili, 8,5 % di linfociti, 1,5 % di monociti, 2,5 % di mieloblasti, 1 % di promielocito, 3,5 % di mielociti,



4,5 % metamielociti. Qualche mese più tardi i globuli bianchi salirono a 81.000 con 3,5 % di emocitoblasti, 6 % di mielociti, 9,5 % di pomielociti, 22 % di mielociti, 13 % di metamielociti. All'autopsia si trovarono metastasi sarcomatose nella teca cranica e nel ponte cerebellare.

Il secondo caso si riferisce ad una donna che a 31 anni presentò dapprima tumori multipli in una mano, di cui uno all'esame istologico, dopo l'asportazione chirurgica, risultò di natura angiosarcomatosa. In seguito comparve un'altra tumefazione nel cavo ascellare, e infine, all'età di 48 anni morì con una classica mielosi leucemica.

Sommenfeld cita il caso di un cancro dello stomaco controllato all'autopsia, senza metastasi dello scheletro, in cui si rinvenne, all'autopsia, trasformazione mieloide del midollo osseo e infiltrazione mieloide nel fegato, nella milza e nello stesso tessuto canceroso dello stomaco.

Schreiner e Wehr notarono casi di leucemia linfoide associata a epiteloma dell'orecchio, a cancro della mammella e a cancro del polmone.

Bizzarri riporta un caso di mielosi leucemica a decorso subacuto in cui l'esame anatomico-istologico mise in evidenza un epiteloma scirroso della regione prepilorica dello stomaco.

Kugelmeijer osservò in due casi di cancro dello stomaco una formula sanguigna simile a quella che si riscontra nelle leucemie linfoidi.

Netousec, Separovic e Klein parlano di un sarcoma associato a grave leucemia linfatica.



A una così ricca casistica in cui si rivelano gli stretti rapporti che intercorrono fra leucemie e tumori, possiamo aggiungere un interessante caso capitato recentemente sotto la nostra osservazione nel nostro Istituto:

Si tratta di un marinaio, Miglio Francesco, di anni 26, celibe. Nulla di notevole nell'anamnesi dei consanguinei: i genitori e tre fratelli godono ottima salute.

Nell'anamnesi patologica remota non si trovano malattie degne di nota al di fuori di un tifo sofferto a 16 anni. Il paziente nega lue e malattie veneree. È modico bevitore e fumatore.

La malattia attuale comparve nell'agosto 1941, epoca in cui il p., per la prima volta, si accorse di un nodulo sottocutaneo, grosso come un nocciolo di ciliegia, indolente, situato a circa un dito trasverso dietro e sotto l'angolo mandibolare sinistro. Ricoverato in settembre in un reparto Ospedaliero della R. M., fu tenuto in osservazione per alcune settimane e dimesso con diagnosi generica di « adenite cervicale sinistra ». Gli furono praticate cure locali revulsive ed iniezioni endovenose di calcio senza alcun giovamento. La tumefazione seguì a crescere lentamente e progressivamente; nei primi di ottobre aveva raggiunto la grandezza di una grossa mandorla; era sempre indolente spontaneamente ed alla palpazione. Il p. riferisce che accusava modico dolore solo quando masticava con i molari di sinistra.

Nel dicembre la tumefazione prese un impressionante ritmo di accrescimento, raggiungendo rapidamente la grandezza di un uovo di gallina. Si manifestarono, allora, i primi disturbi a carico dell'apparato digerente consistenti in nausea e vomito, che comparivano 4 o 5 ore dopo i pasti. Il p. precisa esattamente che quando si avvicinava l'ora del vomito riusciva a prevenirlo e ad evitarlo mettendosi in posizione orizzontale.

Ricoverato di nuovo nel Reparto Ospedaliero della R. Marina, fu praticata una biopsia in cui si trovarono soltanto ammassi linfocitari normali e tessuto di ghiandola salivare: di sicuro il pezzo esaminato era stato asportato troppo superficialmente. Difatti, malgrado il responso della biopsia, fu fatta diagnosi clinica di neoplasia maligna.



L'esame del sangue praticato allora per la prima volta (8 gennaio 1942) dette la sorpresa di molte cellule immature della serie bianca. I globuli rossi erano 4.800.000, emoglobina 95 %, valore globulare 1, globuli bianchi 7.500, con polinucleati neutrofili 60 %, polinucleati eosinofili 4 %, polinucleati basofili 2 %, mieloblasti 2 %, mielociti neutrofili 8 %, mielociti eosinofili 1 %, metamielociti 6 %, linfociti 15 %, monociti 5 %.

Intanto la tumefazione cresceva sempre di più, i disturbi a carico dello stomaco diventavano sempre più gravi, e a questi si aggiunse una notevole disfonia e tosse stizzosa. Fu sottoposto ad una serie di irradiazioni Röntgen, con effetto di immediato beneficio. Il tumore, infatti, diminuì di due terzi del suo volume, e i disturbi a carico dello stomaco e della laringe scomparvero quasi completamente.

Ma a distanza di un mese dall'ultima irradiazione la neoplasia riprese la spinta all'accrescimento, e in due settimane rapidamente raggiunse e superò la grandezza di prima. Si ripresentò il vomito, la disfonia e la tosse con impressionante gravità. Allo scopo di mitigare questa grave sintomatologia con un intervento, fu trasferito nel nostro Istituto il 6 marzo 1942.

*Esame obiettivo.* -- Nel momento del suo ingresso nell'Istituto il p. appare di costituzione atletica, normotipo, in condizione di nutrizione e sanguificazione ancora buone, malgrado che da 5 giorni non riesca a prendere cibo.

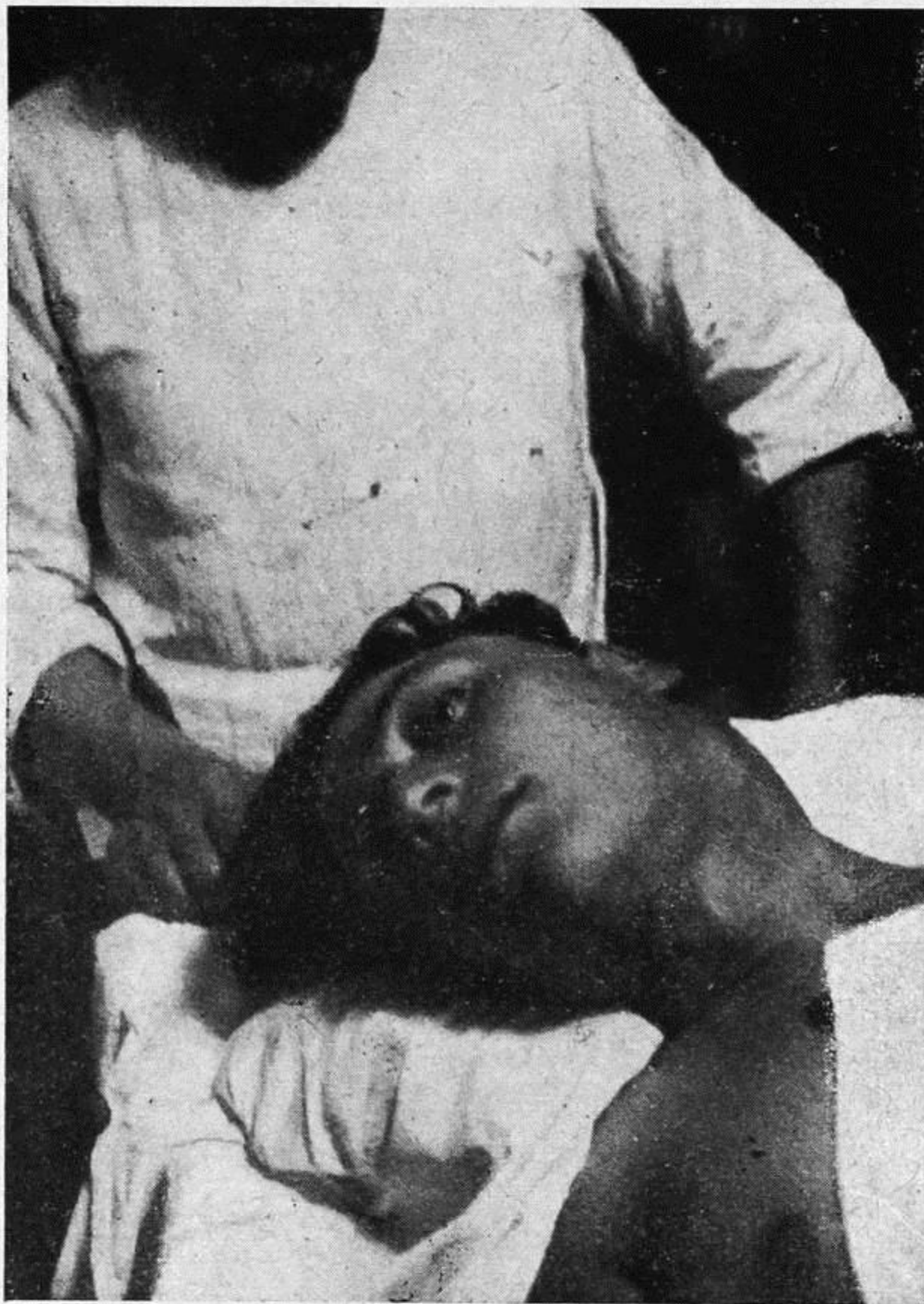


FIG. 1.

L'apparecchio scheletrico appare normale. Il colorito della cute è bruno-roseo, quello delle mucose visibili tende al cianotivo. All'ispezione della cavità orale e del faringe si nota solo carie di alcuni denti dell'arcata dentaria inferiore, sia a destra che a sinistra. Il pannicolo adiposo è ben sviluppato, le masse muscolari toniche e trofiche. Si palpano piccoli linfonodi nelle stazioni inguinali ed ascellari.

Colpisce a prima vista all'ispezione generale del p., una grossa tumefazione ovoidale situata nelle regioni sopra e sottoidee di sinistra che sconfina anche nelle regioni parotidea e carotidea dello stesso lato. Si estende, infatti, col diametro massimo, che è di 13 cm., dalla parte inferiore della regione parotidea, poco sopra l'angolo mandibolare, sino all'altezza dei primi anelli tracheali. Il diametro trasversale raggiunge, nel punto più largo, i 7 cm. (Fig. 1).



Il paziente presenta la testa alquanto proiettata in avanti, leggermente ruotata a sinistra, col collo rigido.

La cute che ricopre la tumefazione è di colorito normale, non arrossata; presenta una cicatrice lineare verticale, lunga 3 cm. in vicinanza dell'angolo mandibolare. Non è visibile alcuna ectasia venosa. Alla palpazione non si rileva nessuna alterazione termica della cute che è sollevabile in pliche, sopra una massa ovoidale, indolente, di superficie rotondeggiante, di consistenza duro-fibrosa, libera dal muscolo sterno-cleido-mastoideo e dalla faringe, fissata invece in modo tenacissimo sui piani profondi, tanto che non permette che piccoli e incompleti spostamenti laterali.

Se si fa aprire la bocca al paziente e si ispezionano le fauci, mentre si imprime al polo inferiore della tumefazione dal basso in alto e da sinistra a destra, si osserva un sollevamento della tonsilla sinistra e la provocazione immediata di un accesso di tosse e di vomito. Anche nel movimento di rotazione della testa da sinistra a destra insorge vomito e tosse.

Sotto il polo inferiore della tumefazione si percepisce, netto e vigoroso, il battito carotideo. Nella fossa sopraclavicolare di sinistra non si palpano linfoghiandole. La tumefazione non permette di esplorare le ghiandole sottomascellari di sinistra; a destra, invece, si percepiscono alcuni piccoli linfonodi indolenti.

Nulla a carico dell'apparato respiratorio, sia all'esame clinico che radiologico. Numerosi radiogrammi delle ossa non hanno messo in evidenza alcuna metastasi.

Cuore di grandezza normale con toni netti su tutti i fuochi, frequenza di 60 battiti al minuto, che salgono ad 85 dopo la prova di Fasiani. Pressione arteriosa al Riva-Rocci: Mx 130, Mn 85.

L'addome è globoso, trattabile, indolente su tutti i quadranti; il fegato deborda di circa due dita dall'arcata costale destra; la milza anch'essa appare ingrossata alla palpazione ed alla percussione. L'alvo è piuttosto stitico, la minzione regolare. Un esame completo delle urine, ripetuto più volte, non ha messo in evidenza alcunchè di patologico.

L'esame del sangue, il 10 marzo, dava i seguenti valori: globuli rossi 5.600.000, emoglobina 90, valore globulare 0,8, globuli bianchi 5.700, formula leucocitaria: polinucleati neutrofili 53%; polinucleati eosinofili 2%; polinucleati basofili 3%; emocitoblasti 2%; mieloblasti 4%; mielociti neutrofili 13%; mielociti eosinofili 1%; metamielociti 11%; monociti 2%; linfociti 2%; piastrine 300.000; tempi di emorragia, di coagulazione e di retrazione del coagulo: normali. gruppo sanguigno 1; bilirubina nel siero assente.

Il fegato e la milza in successivi esami risultarono più ingrossati.

Durante i giorni di preparazione all'intervento, il p. presentò una sintomatologia imponente di tosse persistente e di vomito incoercibile. Il materiale emesso nel vomito era costituito da succo gastrico. La tosse in generale era stizzosa, a piccoli colpetti, senza emissione di escreato; qualche volta aveva carattere accessuale. Nei rari momenti di calma bastava esercitare una leggera pressione sul tumore per provocare tosse e vomito.

Il p. non poteva assolutamente nutrirsi; a stento riusciva qualche volta a ritenersi qualche sorso di aranciata. Fu sostenuto con ipodermoclisi glucosata, iniezioni di lecitina endovena e clisteri nutritivi.

In previsione di dover ricorrere ad una legatura della carotide comune durante l'intervento, il p. fu sottoposto ad una compressione sistematica di questa arteria per la durata di mezz'ora, tre o quattro volte al giorno, nei tre giorni che precedettero l'intervento stesso.

Intervento (20 marzo 1942: prof. Redi). — Nel momento in cui viene introdotto nella sala operatoria, l'ammalato è in preda ad un accesso di vomito e di tosse. Si pratica l'anestesia locale con Recoraina al 0,75%, ma non si può cominciare ad operare perchè nè la tosse nè il vomito accennano a diminuire. Tali disturbi cessano solo dopo l'introduzione, per via ipodermica, di una forte quantità di solfato di atropina (mgr. 1,5). Completata allora, l'anestesia locale, si incide la cute con un taglio di 10 cm. lungo il margine anteriore dello sterno-cleido-mastoideo sinistro cominciando un dito trasverso sotto il lobo dell'orecchio. Si mette subito in luce la superficie anteriore del tumore, che si isola facilmente dagli strati superficiali e dallo sterno-cleido-mastoideo. Si inizia la dissociazione dei piani profondi per mettere bene in evidenza i rapporti del tumore col fascio neuro-vascolare. Si osserva che questo si addentra nel polo inferiore della



massa neoplastica. Si isola accuratamente la carotide e la si circonda con un robusto filo di seta che si tiene pronto per l'allacciatura nel caso che se ne presenti la necessità.

Indaginosissimo riesce l'isolamento del tumore che si allarga in profondità fino al

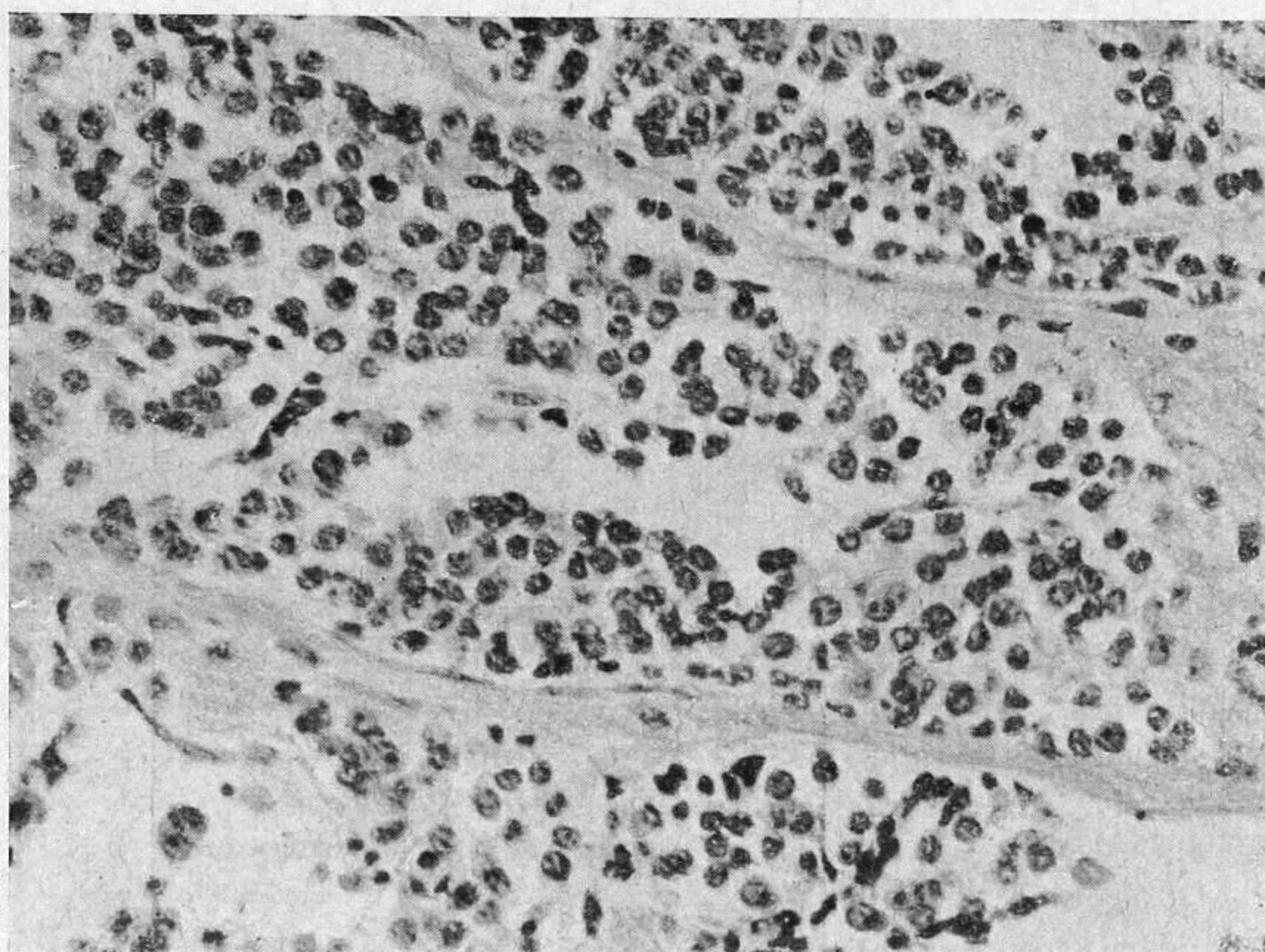


FIG. 2.

piano osseo ove aderisce tenacemente. Si isola pazientemente dal basso la carotide comune e le sue diramazioni, che decorrono sulla parete mediale della massa neoplastica, avvolte in un tessuto duro fibroso, che evidentemente fa parte dell'involucro connetti-

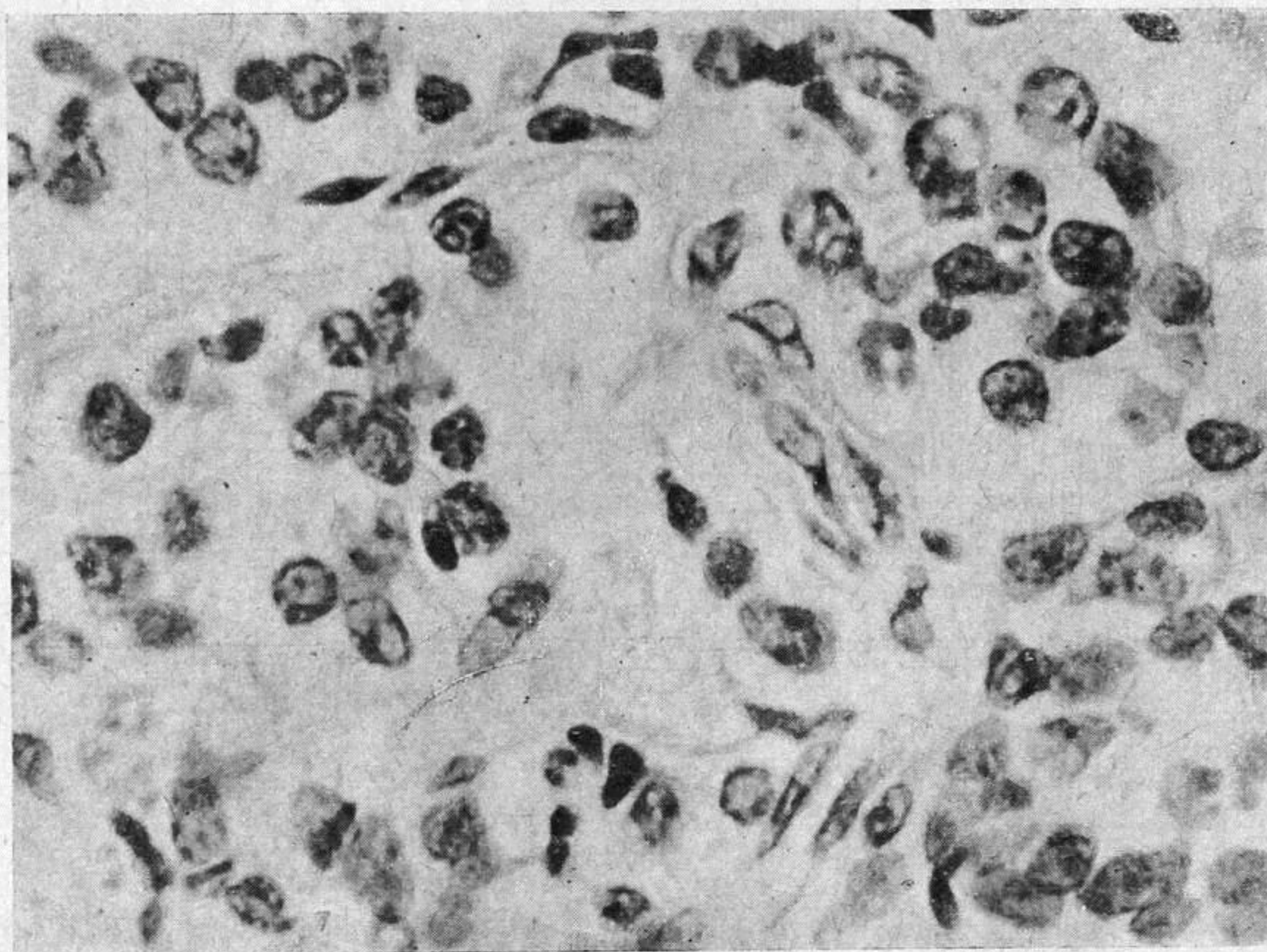


FIG. 3.

vale del tumore stesso. Accanto alla carotide non si rinviene nè vago nè giugulare, che sono molto addentrati. Si deve, quindi, rinunciare ad isolare tali organi, che vengono recisi nel punto di ingresso e nel punto di uscita. La recisione del vago vien fatta non senza apprensione, e dopo avere esaminato attentamente le condizioni del circolo del



paziente ed aver provato l'effetto dello schiacciamento con una Kocher. Ma nè allo schiacciamento nè alla recisione del vago si ha alcuna reazione: il cuore mantiene il suo ritmo, la respirazione non ha variazioni, lo stomaco non ha nessun disturbo.

Dopo molta fatica si riesce ad isolare anche profondamento ed a lussare la massa neoplastica, che viene asportata insieme a tutte le linfoghiandole sottomascolari e cervicali. Lasciato un ampio drenaggio di garza, si chiude. L'operazione è durata 4 ore; al termine il p. appare sollevato e dichiara di sentirsi meglio.

Il pezzo asportato ha forma ovoidale schiacciata, col po' superiore più largo di quello inferiore, con la superficie alquanto bernoccoluta; ha la grandezza di un grosso panino e pesa 250 gr. Spaccato a metà, appare composto di una grossolana capsula connettivale e di una massa centrale di colore rosa-pallido, in mezzo alla quale decorrono un grosso tronco nervoso ed una grossa vena. Fissato in alcole, si colora con emabossicina rosina, Bilschowski, Mallor, Vian Gieson.

*Esame istologico.* — Il neoplasma risulta formato da un tessuto a piccole cellule che, pur nella loro varietà, ripetono i caratteri morfologici propri degli elementi linfocitari. Sono cellule piccole, rotondeggianti ed ovoidali, che mostrano caratteri diversi da elemento ad elemento. Infatti mentre in un certo numero di cellule il nucleo si presenta piccolo, rotondeggiente, con reticolo cromatico denso, coi caratteri, quindi, del nucleo dei linfociti, assai più spesso il nucleo degli elementi neoformati si presenta più voluminoso, con reticolo cromatico un po' più diradato e distribuito in modo da ripetere i caratteri del nucleo linfoblastico (fig. 2). È questo, può dirsi, il carattere istologico dominante del tessuto neoformato, dove, però esistono anche, sebbene in numero minore, cellule di tipico carattere istiocitario, e qualche raro elemento eosinofilo.

In questi elementi, particolarmente in quelli di tipo linfoblastico risalta una spiccata atipia nucleare (fig. 3), come pure non sono rare, sebbene non frequenti, le cariocinesi atipiche.

Vario è anche il contegno dello stroma. A campi, infatti, lo stroma è molto delicato, di aspetto fibrillare, in gran parte formato da fibre argentofile, e qui prevale nettamente la componente cellulare, mentre in altri campi, lo stroma è molto abbondante, a fasci collageni robusti, jalini, fra i quali si trovano sparsi piccoli isolotti e filiere di cellule neoplastiche.

L'operazione raggiunse l'effetto che si riprometteva: la tosse ed il vomito scomparvero completamente, e il paziente riprese a nutrirsi. Dopo due giorni fu tolto il drenaggio e la ferita granuleggiò ottimamente e rapidamente, chiudendosi in 19 giorni.

L'esame del sangue ripetuto il 17 aprile dava i seguenti valori: Globuli rossi 5.200.000; emoglobina 95, valore globulare 1.07; globuli bianchi 9.800; formula leucocitaria: polinucleati neutrofili 39, polinucleati eosinofili 5, basofili 1, emocitoblasti 6, promielociti 9, mielociti neutrofili 7, metamielociti 20, monociti 3, linfociti 10.

Il p. fu dimesso il 22 aprile. Abbiamo saputo poi che dopo alcune settimane di benessere manifestò una sindrome di compressione mediastinica, evidentemente dovuta a sviluppo di metastasi del tumore asportato. Morì nell'Ospedale R. Marina di La Maddalena ai primi di giugno 1942.

★  
★★

La nostra osservazione rientra nel secondo gruppo di casi da noi classificati, poichè in essa troviamo associati una forma leucemica e un linfo-sarcoma, che è un tipico blastoma del tessuto emopoietico.

A questo punto riteniamo necessario stabilire su quali criteri ci siamo basati per porre la diagnosi di leucemia mieloide, che, dato il modico aumento del numero dei globuli bianchi, potrebbe lasciare qualche dubbio.



Come afferma Ferrata, le modificazioni che si riscontrano a carico del sangue nella mielosi leucemica cronica, se pure « caratteristiche e costanti », tuttavia presentano delle larghe variazioni d'intensità sia quantitative che qualitative.

Così, se il numero dei leucociti, ordinariamente subisce un aumento notevolissimo, tanto che un tempo questo era considerato elemento sufficiente per porre la diagnosi di mielosi leucemica, oggi è accertato che le variazioni numeriche dei globuli bianchi nella mielosi sono larghissime e vanno da cifre di poco superiori alla norma a cifre altissime, e che, se pure eccezionalmente, possono superare il milione di leucociti.

Le modificazioni qualitative, anch'esse assai variabili, sono quelle che ci danno la certezza della diagnosi. Caratteristica fondamentale del reperto ematico della mielosi leucemica è la grande varietà degli elementi morfologici della serie bianca, che sono presenti in tutte le loro diverse fasi evolutive, dall'emocistoblasto al leucocito polinucleato in proporzione varia a secondo del decorso più o meno cronico della malattia.

Infatti, nelle mielosi leucemiche a decorso lento, cronico, nel sangue circolante prevalgono le forme che possiamo considerare mature (mielociti, metamielociti, leucociti polinucleati), mentre sono scarse le forme immature giovanili (emocitoblasti, mieloblasti, promielociti) che prevalgono sulle prime nelle mielosi leucemiche a decorso subacuto ed acuto.

La presenza nel sangue periferico di questi elementi immaturi, giovanili, « elementi veramente caratteristici » è « espressione indiscutibile di un processo primitivo iperplastico a carico del tessuto mieloide e quindi indispensabile e sufficiente per formulare la diagnosi di leucemia mieloide » (Ferrata).

Abbiamo osservato, nelle numerose citazioni, che il linfosarcoma si trova frequentemente associato a leucemia linfoide, quasi mai con leucemia mieloide. Nel caso di Aresu e Scalabrino, da noi prima riportato, non c'è una leucemia mieloide vera e propria: si tratta, piuttosto, di una reazione leucemoide dovuta, forse, a irritazione nel midollo osseo con meccanismo di difficile interpretazione.

Una sorprendente somiglianza troviamo, invece, in un caso del terzo gruppo, ed esattamente col primo dei due descritti da Ferrero e Genda della scuola di Micheli già riferito. La prima affezione che indusse il nostro paziente a ricorrere ai medici fu il tumore, e la grave sintomatologia dispnoica e disfagica che si andò manifestando con lo sviluppo della neoplasia, non aveva nulla a che vedere con la affezione ematica.

Il reperto sanguigno fu per noi puramente casuale, e anche noi avemmo le stesse esitazioni di Ferrero e Gedda prima di ammettere una leucemia mieloide vera e propria. Pensammo che si trattasse di una reazione mieloide. Sappiamo infatti che nel decorso di alcune neoplasie, e di alcune affezioni settiche e parassitarie, si può verificare una immissione in circolo di elementi giovani della serie bianca (mielociti) e anche nella serie rossa, per una irritazione del tessuto midollare osseo. Tale stimolo può essere dato da metastasi ossee, da azione tossinica, da localizzazione parassitaria nelle ossa. Per tali ragioni noi avemmo cura di ricercare accuratamente in tutto lo scheletro eventuali lesioni sia con l'esame clinico, sia con l'indagine ra-



diologica; ma la ricerca fu negativa. L'aumento modico del volume del fegato e della milza non bastavano a porre la diagnosi di leucemia mieloide; essendo più verosimile, se mai, una leucemia linfoide. Quando con gli esami di sangue successivi, e con il sensibile aumento del volume del fegato e della milza la diagnosi di leucemia mieloide diventò sicura, pensammo che il tumore cervicale fosse costituito più che da un linfosarcoma da un retotelsarcoma, evenienza questa altre volte riscontrata. La sintomatologia di questi due tumori linfoghiandolari, infatti, si confonde in pieno e l'esame clinico non ci offriva nessun dato che consentisse una diagnosi differenziale. La diagnosi di linfosarcoma fu chiara all'esame istologico del pezzo asportato. Sarebbe stata sommamente importante l'autopsia per un più completo studio del caso, ma ciò non fu possibile perchè l'ammalato venne a morte in altro ospedale situato in sede lontana dalla nostra, tanto che la notizia del suo decesso ci fu nota dopo diverso tempo.

Difficile riesce stabilire quale delle due affezioni, il linfosarcoma o la leucemia, sia insorta prima. Non abbiamo nessuna documentazione sufficiente per poterci pronunziare decisamente a questo riguardo, perchè ci manca il risultato dell'esame ematologico dell'agosto 1941 epoca in cui apparve la tumefazione linfosarcomatosa. Tuttavia gli esami del sangue successivamente eseguiti ci offrono la possibilità di alcune considerazioni. Infatti il primo esame di cui abbiamo notizia (gennaio 1942) presentò un reperto che non era convincente per una leucemia mieloide, e che poteva essere riferito, come è stato già accennato, a una semplice irritazione secondaria del midollo osseo. Ciò fa pensare che la leucemia a quel periodo era in fase di evoluzione e verosimilmente iniziata da poco. In tal modo saremmo inclini ad ammettere che il processo leucemico sia iniziato dopo il processo neoplastico.

Hirschfeld, trattando della natura neoplastica della leucosarcomatosi di Sternberg, dichiara espressamente che la priorità di tempo del processo tumorale su quello leucemico depone inequivocabilmente per la natura blastomatosa dell'affezione: tale ragionamento è applicabile in pieno per i casi in cui si trovano associati leucemie e processi neoplastiformi leucemici. Per il nostro caso non è altrettanto convincente dato che si tratta di due affezioni molto differenti: tuttavia il fatto che queste due affezioni siano insorte contemporaneamente, o a brevissima distanza l'una dall'altra, ci fa pensare che gli elementi determinanti abbiano qualche cosa in comune.

Non riteniamo che la leucemia possa essere messa in rapporto, in qualche modo, con le irradiazioni Roentgen alle quali era stato sottoposto il paziente: infatti non ci risulta che le irradiazioni dei tumori maligni linfoghiandolari possano produrre turbe così gravi nell'attività emopoietica. Sarebbe, invece, più attendibile, dare qualche importanza a tali irradiazioni, qualora fossero state fatte sul fegato e sulla milza in una leucemia che avesse preceduto il neoplasma. Esistono, infatti, osservazioni in cui a un miglioramento della crasi sanguigna dovuti a irradiazioni fanno seguito tumefazioni neoplastiformi di natura mieloide o linfoide, a seconda della specie di leucemia. Ricordo a questo proposito il caso di Costanzi, e quello di Pagnier, Coste e Ravina che riguarda un individuo affetto da leucemia mieloide il quale sottoposto a irradiazioni Röntgen manifestò notevoli oscil-



lazioni nel decorso della malattia finchè si manifestò un cloroma. Ma una simile evenienza non è del nostro caso, perchè le irradiazioni furono condotte sulla massa neoplastica, e non sulla milza e sul fegato.

Nella discussione dei rapporti fra tumori del tessuto emopoietico ben definiti e leucemie, il nostro caso non apporta nessun particolare contributo, poichè nessuna affinità morfologica può essere stabilita fra le cellule linfo-sarcomatose e quelle della leucemia mieloide. Invece la coesistenza delle due affezioni, leucemie e blastoma (3° gruppo) nel nostro malato, alla luce di alcune importanti ricerche sperimentali acquistano particolare interesse.

La contemporanea presenza di una leucemia e di un tumore nello stesso individuo una volta non destava alcun interesse, ed era ritenuta puramente casuale. Gli esperimenti di trapianti di materiale leucemico su animali, fanno giustamente pensare che così non sia.

Ellermann per primo rilevò l'esistenza di numerosi noduli neoplastiformi mielomatosi in animali leucemici; Battaglia e Leinati trovarono tumefazioni emocitoblastomatose in animali affetti da alcune forme di leucemia; Pentimalli all'autopsia di una gallina innestata con un condroma trapiantabile trovò dei noduli mielomatosi; Anderson e Bang in un pollo affetto da eritoblastosi trovarono nell'ovaia un tumore endoteliale. Troisier e Lifferlen osservarono la comparsa di una leucemia in un pollo innestato con frammenti di sarcoma fusocellulare; inversamente con la inoculazione di questo materiale leucemico dei muscoli pettorali di altro pollo osservarono un osteosarcoma e un sarcoma fusocellulare nel punto di innesto, e con la inoculazione per via venosa ottennero una sarcomatosi generalizzata. Bungler trattando alcuni animali con indolo ottenne anemia aplastica, linfoadenomi, mielomi, linfo-sarcomi e leucemia mieloide. Burrows, Hieger e Kennaway ottennero risultati analoghi. Heper in 172 topi affetti da cancro spontaneo del fegato trovò in quasi tutti infiltrazioni mieloidi e linfoidi in vari organi. Oberling e Guerin partendo da un endotelioma poterono ottenere mielomi, leucemia mieloide e un epitelioma. Maud e Sly ricercando nel topo l'ereditarietà dei tumori e la influenza dell'eredità sulle localizzazioni metastatiche, poterono constatare che esistono degli stiptipi particolarmente predisposti a presentare infiltrazioni leucemiche seoplastiformi in determinate sedi.

Gedda e Angelieri portarono le osservazioni di Maud e Sly nella patologia umana e poterono constatare che su nove casi di leucemia in tre c'erano neoplasie nel gentilizio. Anche nei due casi di Ferrero e Gedda da noi riportati si trovarono tumori nei familiari dei pazienti.

Nel nostro caso l'anamnesi è negativa in questo senso.

L'importanza di tali ricerche è evidente. Da esse risulta non solo che il materiale leucemico ha lo stesso comportamento del materiale neoplastico, ma anche che *l'ens determinans* sia delle leucemie sia dei tumori ben definiti può essere lo stesso. La ragione, poi, perchè insorgano in queste esperienze ora leucemie ora tumori non è facilmente spiegabile con principi di biologia attualmente conosciuti. Comunque tutto ciò può costituire un complesso di elementi non senza significato in favore della natura neoplastica delle leucemie.

Benda e Ribbert furono i primi ad avanzare l'idea che le leucemie fossero delle neoplasie.



Banti sviluppò ampiamente tale concetto con molti elementi clinici e anatomo-patologici, ma egli pur difendendo la natura neoplastica delle leucemie ne attribuiva la etiologia a germi, prendendo posizione fra la teoria infettiva e quella neoplastica. Non bisogna dimenticare che in quel periodo l'origine parassitaria delle neoplasie, anche se non provata, era ritenuta come la più probabile.

Bard chiamò le leucemie « sarcomi da leucociti ».

Naegeli si levò contro tali teorie, e sostenne la natura sistemico-iperplastica delle leucemie. Pappenheim, pur aderendo alla tesi di Naegeli fece rilevare che certi dati anatomo-istologici delle leucemie con molta difficoltà si conciliano con i processi iperplastici. Sternberg sostenne la natura neoplastica solo nella leucosarcomatosi.

A questo proposito bisogna definire esattamente prima le nozioni di iperplasia e di neoplasma. Per iperplasia si intende una proliferazione cellulare più o meno vivace che rispetta le caratteristiche istologiche del tessuto in cui si produce. Gli elementi di un midollo iperplastico, dice Ribbert, possono moltiplicarsi a detrimento del tessuto adiposo, ma devono rispettare i limiti e la struttura del midollo stesso; così le ghiandole iperplastiche devono conservare intatta la loro struttura e i rapporti col tessuto circostante.

Nel neoplasma, invece, si ha moltiplicazione di tessuti e di cellule che proliferando non s'inseriscono tipicamente nell'organismo, avendo un comportamento del tutto autonomo senza alcun riguardo ai tessuti circostanti. I tumori maligni poi in modo particolare si distinguono per il carattere invadente nei tessuti in cui si sviluppano. In base a tali giusti concetti, prendiamo in considerazione i casi riportati nel primo gruppo in cui le leucemie sono associate a formazioni neoplastiformi leucemiche. Nei casi Chahovitch e Ignjatchev constatiamo: 1) reperti di noduli tumorali con carattere metastatico; 2) infiltrazione della milza con distruzione delle trabecole; 3) infiltrazione del fegato con allargamento degli spazi portali, invasione e sostituzione di tessuto parenchimatoso con necrosi di cellule epatiche e usura delle pareti vasali; 4) infiltrazioni di reni e di testicoli parimenti con distruzione di tessuto parenchimatoso; 5) infiltrazione di linfoghiandole con invasione della capsula, e del tessuto circostante; 6) frequenti note di atipia nelle cellule delle tumefazioni, che appartengono, fondamentalmente, alla stessa specie delle cellule circolanti nel sangue. Nei casi di Patrassi, Dubois, Franklin, Costanzi, Fulghieri, Marziani, Pförriger, ci troviamo davanti a proliferazione del tessuto mieloide midollare così potente da distruggere non solo la struttura ossea, ma da invadere anche i gruppi muscolari circostanti.

Senza allargare oltre le citazioni, dobbiamo riconoscere che tali fatti non si possono conciliare con le nozioni sui processi iperplastici. Qualche autore vorrebbe spiegare i noduli di aspetto metastatico ammettendo una metaplasia di elementi preesistenti in loco. Pur essendo questo un fenomeno possibile, tale spiegazione appare forzata. Quanto alla invasione e distruzione dei tessuti specialmente delle ossa, Costanzi vorrebbe spiegarli con fatti di compressione e di alterata nutrizione in rapporto al cospicuo sviluppo della massa leucemica. Comunque avvenga il fenomeno, noi non troviamo differenza con le invasioni e distruzioni che si verificano nei tumori. Va ricordato poi che non c'è nessuna affezione in patologia in cui il processo di iperplasia arrivi alla distruzione del tessuto osseo.



Infine, i casi di Forconi e Carere-Comes, di Dorati, di Samech depongono anch'essi per la natura neoplastica delle leucemie, in quanto ci presentano tumefazioni con i caratteri di tumore maligno, costituiti fondamentalmente di cellule che hanno spiccata affinità genetica con le cellule circolanti nel sangue.

Schmidt, Falina, Beitzke, Pappenheim, già molti anni fa segnarono l'esistenza di alcune forme di linfadenosi in cui si osserva l'invasione cellulare delle capsule linfoghiandolari, al contrario in alcuni casi di linfosarcoma osservarono atteggiamenti morfologici cellulari, di transizione rispetto alla linfadenosi. Sternberg nello stabilire i caratteri differenziali fra linfadenosi e linfosarcoma regionale di Kundrat non nasconde che ci sono seri argomenti contro la divisione delle due forme. Anche Orth e Lubarsch riconoscono tale difficoltà.

Naegeli stesso ammette i punti di stretto contatto fra linfosarcoma e linfadenosi definendo il linfosarcoma come una forma non generalizzata del linfocitoma e arriva a negare al linfosarcoma stesso la natura neoplastica.

Dionisi ritiene il linfosarcoma di Kundrat originato da una proliferazione dei linfoblasti, definendolo linfoblastoma. La linfadenosi è dovuta a proliferazione dei linfociti. Ma dato che anche nelle linfadenosi si trovano linfoblasti, l'A. conviene di separare il primo dalle seconde col criterio artificiale del numero dei linfoblasti.

Hirschfeld afferma che i casi di linfosarcoma con elementi immaturi linfoidi circolanti nel sangue, fanno pensare che esistano forme di passaggio fra linfadenosi e linfosarcomi. Il pensiero di Banti in proposito appare dalla classificazione che egli fa delle affezioni proliferative delle ghiandole linfatiche, distinguendo una linfadenia semplice, linfademnia sarcomatosa, una linfosarcomatosi e una linfosarcoma. Ognuna delle prime tre forme potrebbe presentarsi secondo due varietà, una leucemica l'altra aleucemica.

Borst considera le linfadenosi aleucemiche e le linfosarcomatosi di Kundrat come forme puramente sarcomatose, e le unisce col nome di sarcoma linfoblastico, diviso a sua volta in regionale (linfosarcomatosi di Kundrat) e sistemico (linfadenosi aleucemica). I sarcomi linfoblastici con reperto leucemico vengono chiamati dall'A. sarcoleucemie.

Ribbert sostiene vivacemente la natura neoplastica delle linfadenosi i cui confini con i linfosarcomi non sono affatto netti, e le cui lesioni non sono conciliabili con il processo iperplastico. Cesa-Biachi ammette che esiste una forma di linfocitomatosi atipica che sta a cavallo fra i processi iperplastici semplici e la neoplasia.

Aresu e Scalabrino nel loro fondamentale lavoro concludono che linfosarcomi e linfosarcomatosi tipo Kundrat non sono che delle linfadenosi rispettivamente regionali e generalizzate, il più delle volte aleucemiche, talora subleucemiche, raramente leucemiche, in cui il processo linfopoietico evolve con note di anaplasia cellulare (arresto di maturazione) e di infiltrazione distruttiva.

Gli Anatomo-patologici sono oggi unanimi nel riconoscere che esistono difficoltà insormontabili, in certi casi, per definire i rapporti di interferenza fra i processi leucemici e quelli neoplastici (Businco).

Non si può diminuire il valore di queste conclusioni negando la natura



blastomatosa al linfossarcoma e alla linfossarcomatosi: ne verrebbero compromessi i principi basilari su cui poggia la nozione dei tumori stessi.

Abbiamo, in conclusione, tutta una serie di elementi che, uniti al fatale e progressivo decorso clinico, portano a considerare come molto suggestiva l'ipotesi di una origine neoplastica delle leucemie, pur riconoscendo che la mancanza di una sicura atipia delle cellule leucemiche, che nelle forme pure, nonostante l'im maturità, non mostrano caratteri atipici, e l'origine autoctona dei focolai leucemici extraemopoietici, che quindi non hanno il carattere di metastasi vere e proprie, costituiscono argomenti che richiedono più sicure precisazioni.

#### RIASSUNTO.

L'A. dopo aver impostata l'attuale questione dei rapporti fra leucemie e tumori, passa in rassegna i casi più significativi descritti nella letteratura che portano luce in questo argomento dividendoli in tre gruppi: leucemie associate a formazioni neoplastiformi di cellule leucemiche, leucemie associate a tumori emopoietici, leucemie associate a tumori di altra natura rilevando il valore delle varie associazioni.

Esposto il caso di un individuo che presentava linfossarcoma cervicale e leucemia mieloide, mette in rapporto le due affezioni, a importanti ricerche sperimentali di trapianto con materiale leucemico.

#### BIBLIOGRAFIA.

- AHLSTROM C. G. *Virchows Arch.*, 301, 49, 1938.  
 APITZ K. *Die Leukämien*. *Virch. Arch.*, 299, 1, 1937.  
 ID. *Ueber Knochenveränderungen bei Leukämie*. *Ibid.*, B. 302.  
 ID. *Natura neoplastica della leucemia umana*. *Med. Welt.*, 1940, pag. 85.  
 ARESU e SCALABRINO. *Iperplasie e sarcomatosi delle ghiandole linfatiche*. *Tumori*, a. XIII, serie II, vol. I.  
 ASKANAZY. *Relazione fra leucemie e tumori*. *Schweiz. med. W.*, gennaio 1942.  
 BANTI. *Trattato di anatomia patologica*. Vol. I, Milano, 1936.  
 ID. *Leucemia e sarcomatosi*. *Riv. crit. di Clin. med.*, vol. IV, 1903.  
 BARNES W. A. and FURTH J. *A transmissible leukemia in mice with atypical cells*. *Am. J. Cancer*, 1937.  
 BATTAGLIA e LEINAT. *Malattie sistematiche trasmissibili degli organi emopoietici del pollo con ricerche sugli elementi morfologici del sangue normale e loro genesi*. *Boll. dell'Istituto Sieroterapico Milanese*, 1929.  
 BATTAGLIA. *Sulle malattie sistemiche degli organi emopoietici*. *Arch. per le scienze mediche*, 1929.  
 BERNARDINI R. e CIONI A. *Attività mitotica e processi atipici cariocinetici delle cellule leucemiche*. *Folia Haematologica*, 1940, pag. 190.  
 BORCHARDT H. *Beitrag zur Frage der Gervachse mit leukämischen Bontied*. *Versh. dtsch. Path. Ges.*, 1927.  
 BUNGELER W. *Experimentale Erzeugung von Leukämie, aleukämischen, Myelosen, Lymphadenosen und Lymphosarcom*. *Klin. Woch.*, 1932.  
 BURROWS H. *Am. Journ. Cancer*, 1936.  
 BUSCHKE e HIRSCHFELD. *Folia Haematologica*, 1911.  
 BUSINCO A. *Linfadenosi pachimeningea neoplastiforme*. *Lo Sperimentale*, 1935, p. 177.  
 CELLI. *Su di una rara localizzazione leucemica neoplastiforme nell'utero e nello stomaco*. *Arch. ital. di Anat. e Istol. pat.*, 1934, pag. 397.  
 CHANOVITCH e IGNIATCHEV. *Leucemia e tumori*. *Tumori*, 1940.



- CHIOVENDA M. *Su di una rarissima forma di cloroma: il cloroma monocitico leucemico.* Arch. Ital. di Chir., 1938, V. 51.
- CLAUSG. *Leukämische Tumoren am Kopf.* Zntbl. f. Hals, Berlin, 1935.
- COSTANZI C. *Contributi allo studio delle leucemie neoplastiformi.* Fisiologia e Medicina, 1936, pag. 139.
- CRACIUM e URSU. *Le réticulosarkose des ganglions lymphatiques.* Boll. Cancer, 1933, 22, 711.
- BUNGELER W. *Experimentale Erzeugung von Leukämie, aleukämischen, Myelosen, Lymphadenosen und Lymphasarcom.* Klin. Woch., 1932.
- BURROWS H. *Am. Journ. Cancer,* 1936.
- BUSCHKE e HIRSCHFELD. *Folia Haematologica,* 1911.
- BUSINCO A. *Linfoadenosi pachimeningea neoplastiforme.* Lo Sperimentale, p. 177, 1935.
- CELLI. *Su di una rara localizzazione leucemica neoplastiforme nell'utero e nello stomaco.* Arch. ital. di Anat. e Istol. pat., 1934, p. 397. +
- CHANOVITCH e IGNJATCHEV. *Leucemia e tumori.* Tumori, 1940.
- CHIOVENDA M. *Su di una rarissima forma di cloroma: il cloroma monocitico leucemico.* Arch. Ital. di Chir., 1938, V. 51.
- CLAUSCH. *Leukämische Tumoren am Kopf.* Zntbl. f. Hals., 1935, Berlino.
- COSTANZI C. *Contributi allo studio delle leucemie neoplastiformi.* Fisiologia e Medicina, 1936, p. 139.
- CRACIUM e URSU. *Le réticulosarkose des ganglions lymphatiques.* Boll. Cancer, 1933, 22, 711.
- D'ARBELA F. e BRACALONI E. *Sopra un caso di leucosarcomatosi.* Riv. clin. med., 1931.
- D'ARBELA F. e PARENTI P. *Linfoadenosi leucemica o linfo-sarcoma?* Riv. clin. med., 1935.
- DIONISI. *Anatomia patologica del sangue.* Roma, Anno Dec., 1926-27.
- DONATI A. *Emocitoblastoma circoscritto con speciale sindrome ascitica.* Clinica et Biologica, 1931, p. 175.
- DOMARUS V. *Folia haemat.,* 1912.
- DUBOIS F. *Myeloblastic sarcoma of the scapula associated with Chronic splenomyelogenous leukemia.* The am. J. of Pat., 1923, p. 113, vol. IX.
- EMILE WEIL et ISCH-WEIL. *Les leucémies à tumeur.* Le Sang, n. 5, p. 513, 1931.
- EVANS and LEUCUZIA. *The neoplastic nature of Symphatia leukemia and its relation to lymphosarcoma.* Am. J. of Roentgenologie and Radiumtherapie, 1926, p. 497.
- FERRATA A. *Le emopatie.* Soc. Ed. Libreria, Milano, 1935.
- IDEM. *Leucemia e tumori.* Athena, 1937.
- FORCONI A., CARERE-COMES O. *Leucemie e tumori.* Lo Sperimentale, 1940.
- FERRERO e GEDDA. *Sull'associazione clinica dei processi neoplastici e leucemici.* Il cancro, 1933.
- FIESSINGER-GAULTIER e LAUR. *Ann. Méd.,* 49, 497, 1937.
- FRAGALÀ e RINDORA. *Sulla classificazione dei così detti linfo-sarcomi dello stomaco.* Clin. Med. Ital., 1938.
- FUIGHIERI. *Leucemia e mieloide cronica a manifestazioni tumorali mieloblastiche.* Gazzetta degli Ospedali e dell'e Cliniche, 1927, p. 316.
- FURTH. *Observations with a new transmissible strain of leucosis (leucemia) of fowls.* Journ. exper. Med., New York, 1931.
- IDEM. *Transmission of myeloid leukemia of mice. Its relation to myeloma.* Journ. exper. med., New York, 1935.
- GAMMA C. *Sul significato della leucemia mieloblastica.* Arch. Scienze med., 1916.
- GEDDA e ANGELIERI. *Ricerche sperimentali sull'etiopatogenesi delle leucemie.* Haematologica, vol. 13, p. 277, 1932.
- GIUMP-HERSLER-LOHR. *Monocytic cloron.* Arch. of Ophtalmology, 1936.
- HENISCH und QUERNER. *Ueber Tumorbildungen bei leukämischen Erkrankungen, besonder im Skelettsystem.* Zeitschr. f. Klin. Medizin, 1919, B. 88.
- KUNDRAT. *Ueber die Lymphosarcomatosis.* Wiener Klin. Wochen., 1893.
- IVANITKAIA. *Un caso di mieloma multiplo e di leucemia mieloblastica.* Vosprosy Onkologit, Kharkoff, 1931.
- LETTERER E. *In Veröfflichungen ans der Gew. u. Konst. pathologie,* Jena, 1934.
- LOESCH J. *Systematische reticulo-endotheliale Hyperplasie mit tumorabulichen Bildungen in einem Fall von chronischen Leukamie* Frank Z. Path., 1933.
- MARTELLI. *Le malattie del sangue e degli organi omopoietici,* U.T.E.T., 1913.



- MATTEI V. *Leucosarcosi e reticuloendoteliosi*. La Clin. Med. It., 1932, p. 537.
- MERIO P. *Zur Roentgendiagnostik leukämischer Veränderungen der Schadelbasis*. Wiener Klin. Woch., 1934, p. 1189.
- MORHARDT P. E. La Presse Médicale, n. 22-23, 1940.
- MUGGIA. *Un caso di sarcomatosi generale col reperto sanguigno di una leucemia*. Gazzetta degli Ospedali, 1892.
- NAEGELI. *Blutkrankheiten und Blutdiagnostik*, IV auflage Springer, Berlin, 1923.
- OGATA T. *Theoretische Ueberlungen über das Wesen der Leukämie* Gann. Tokio, 1937.
- OBERLING. Journal de Chirurg., 1934, t. 44.
- OBERLING CH. e GUERIN M. Boull. de l'Ass. Franç. pour l'étude du Cancer, 1933-1934.
- IDEM. Paris Médical, 1934.
- PALTAUF R. *Leukosarcomatose u. Myeloblastenleukämie*. Wien Klin. Wschr., 25, 46, 1912.
- PASTELLI E. Boll. Mem. Soc. piem. Chir., 1938.
- PATRASSI G. Folia Haematologica, 1933, 50, 415.
- PEPERE. *Fisiopatologia della vecchiaia*. Istituto Sier. Milanese, vol. II, 1934.
- PERLA D. e BILLERS. *Hemoblastic sarcoma following polycystemia van.* Arch. Path., 27, 902, 1939.
- PFÖRRINGER. *Fortschride auf dem Gebiete der Roentgenstrahlen*. Band 20 desle 405, 1913.
- PINEY. *The neoplastic nature of the leukemiec process*. Am. Journ. of the Med. Sciences, vol. 169, 1928.
- REITANO R. *Considerazioni sulla cloroleucemia*. Arch. it. di An. e di Ist. pol., 1890.
- RIBBERT U. *Geschwulstlehre*. Cohen, Bonn, 1914.
- ROULET F. *Wirschows Arch.*, 1932.
- SABRAZES I. e RONSLACROIX. *Sarcôleucemia à marche rapide, de formule composite surtout hémocytoblastique avec hemohystioblastes*. C. R. Soc. Biol., 90, 1924.
- SAMEK E. *Leucemia emocitoblastica con trasformazione neoplastiforme del tratto ileocecale*. Hemat., 1933, p. 37.
- SEMSROTH K. Folia Hematologica, 1934.
- SLYE MAUD. *The influence of heredity in determining tumor metastases*. The Journal of Cancer Research, 1921.
- SOLARINO. *Rapporti fra leucemie e tumori*. La Sett. Medica, n. 9, 1940.
- STEMBERG. *Blut Lymphknoten - da Henke e Lubarch*, Band I, Berlin, 1926.
- STORTI E. *Primi risultati di ricerche sulla leucemia mieloide trasmissibile del topo*. Riforma Medica, 1937.
- STORTI E. e ZAIETTA A. *Sui rapporti delle leucemie con le neoplasie sarcomatose*. Arch. scienze med., 1938, p. 897.
- UNGAR H. *Ein Fall von sublenkämischer lymphocytären Reticulo-endoteliose mit Uebergangin reticuloendotheliales Sarkom des Humerus*. Beitr. path. Anat., 1933.

---

**Diritti di proprietà riservata** — L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel POLICLINICO o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte.

L'EDITORE.

Roma, 1943 - Stab. Tip. Soc. Editrice It. C. FRUGONI, dir. — A. Pozzi, resp.



# "IL POLICLINICO,"

## SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

diretta dal prof. CESARE FRUGONI

Clinico Medico di Roma.

### PREZZI D'ABBONAMENTO ANNUO AL « POLICLINICO » PER L'ANNO 1944

Singoli:		Italia	Cumulativi:		Italia
(1)	ALLA SOLA SEZIONE PRATICA (settimanale) . .	L. 130	(2)	ALLE DUE SEZIONI (pratica e medica) . . . . .	L. 200
(1-a)	ALLA SOLA SEZIONE MEDICA (mensile) . . . . .	L. 85	(3)	ALLE DUE SEZIONI (pratica e chirurgica) . . . .	L. 200
(1-b)	ALLA SOLA SEZIONE CHIRURGICA (mensile) . . . .	L. 85	(4)	ALLE TRE SEZIONI (prat., med. e chir.) . . . . .	L. 260
Un numero separato della SEZIONE MEDICA o della CHIRURGICA L. 7; della PRATICA L. 5.					

## SOMMARIO

LAVORI ORIGINALI. — I. - E. PODESTÀ e L. TUCCI: *La lipasi del siero nelle varie età della crescita*. — II. - C. PERSICHETTI e I. CESA: *Ricerche sulle sostanze estrogene urinarie nei glaucomatosi*. — III. - R. BORTOLUCCI: *Pleurite pneumotoracica e pressioni endopleuriche*.

## LAVORI ORIGINALI

### I.

ISTITUTO DI PATOLOGIA MEDICA E METODOLOGIA CLINICA  
DELLA R. UNIVERSITÀ DI GENOVA

Direttore: Prof. LORENZO ANTOGNETTI

### La lipasi del siero nelle varie età della crescita

Dott. ENRICO PODESTÀ - Dott. LUIGI TUCCI

Gli enzimi o fermenti sono *catalizzatori organici*, che secondo l'opinione di molti (Bertrand, Trillat, Willstätter ecc.), risultano dal punto di vista chimico costituiti di uno o più *gruppi attivi*, sorretti da un *vettore* di regola *colloidale*. In virtù di questi gruppi, essi sono *specifici*, cioè ogni enzima ha determinate elettività o preferenze di azione, non solo in un senso molto lato (ad es. gli enzimi attivi sulle proteine non agiscono sui carboidrati e quelli attaccanti i carboidrati non agiscono sui grassi ecc.), ma anche in un senso più fine di specificità, come nel caso di certi enzimi che attaccano solo certi peptidi a catena di determinata lunghezza (es. un dipeptide e non un tripeptide o viceversa ecc.).

Nella maggioranza dei casi i fermenti catalizzano reazioni disintegrative, ma possono anche agire nel senso di produrre sintesi.

Gli enzimi si dividono in due grandi categorie (Oppenheimer): le *idrolasi* che attivano le scissioni idrolitiche (scissione di un corpo mediante la dissociazione di una molecola d'acqua in H e OH, che si attaccano a due parti diverse del corpo stesso, dirompendone il legame) e *non-idrolasi* che attivano reazioni diverse e più complesse delle scissioni idrolitiche.

Alle idrolasi appartengono le *esterasi*, attaccanti il legame fra acidi grassi e alcoli, nelle quali rientrano appunto le *lipasi*, che attaccano i grassi neutri (esteri di acidi grassi superiori con glicerina), o anche possono produrre processi sintetici, cioè da acidi grassi e glicerina formare grassi neutri (Foà).



Oltre che nei succhi digerenti (succo gastrico, succo pancreatico) e nei tessuti (enzimi lipolitici tessurali largamente diffusi, specie nei depositi e nei luoghi di consumo dei grassi neutri, di cui regolano il metabolismo mediante i detti processi di scissione e di sintesi; Rondoni), anche nel sangue (siero, globuli rossi ecc.) sono state riscontrate delle lipasi.

Nel siero bisogna distinguere una *lipasi normale*, la quale con tutta probabilità è di origine leucocitaria (Landey, Clerc) e specialmente linfocitaria (Bergel, Fiessinger, Marie, Resch), salvo qualche dato contrario, e non si modifica in seguito all'asportazione sperimentale di vari visceri (pancrea-sectomia ecc.), e le *lipasi abnormi* provenienti dai vari parenchimi e passanti in circolo solo in condizioni patologiche, cioè quando esistano ostruzioni di dotti escretori o lesioni dei parenchimi relativi, come si è potuto osservare sia sperimentalmente che clinicamente (comparsa in circolo della lipasi pancreatica dopo legatura dei dotti pancreatici nel gatto, oppure in seguito a lesioni indotte in vario modo nel parenchima, Melli; come nella pancreatite acuta sperimentale, Fiessinger, Albeaux ecc.; clinicamente nelle pancreopatie di tipo degenerativo, Simon).

In base al comportamento di fronte a varie sostanze, le lipasi sono state differenziate fra loro e così è stato dimostrato che la lipasi sierica normale è labile di fronte al chinino, atoxil, cocaina, cloralio, eroina, mentre è poco sensibile alla stricnina; la lipasi epatica è anch'essa labile di fronte all'atoxil, cloralio ed eroina, ma resistente al chinino, alla cocaina e alla stricnina; la lipasi pancreatica è labile in presenza di chinino, cocaina e cloralio, ma resistente all'atoxil; la lipasi renale è atoxil-labile e chinino-resistente; la lipasi tiroidea è chinino e atoxil-resistente; la lipasi cutanea è chinino-labile; la splenica chinino-resistente; la muscolare chinino-labile; la surrenale atoxil-labile e chinino e cloralio-resistente; la gastrica chinino-labile; la polmonare chinino-resistente, la lipasi dei globuli rossi chinino e atoxil-resistente (Rona e collaboratori, Krönecke, Simon, Herzfeld, Broëckmeyer e Tschobok-sarow, ecc.).

Quanto al *significato funzionale* della lipasi sierica normale (che è quella che ci interessa per il presente studio), benchè non sia stato ancora precisato come si svolga l'attività di questo enzima, tuttavia è chiaro che essa è legata al normale metabolismo dei grassi, come s'intuisce anche dal fatto, rilevato da alcuni AA. (Tanca, Abderhalden, Rona), che, obbligando l'organismo a un metabolismo più intenso delle sostanze grasse (come ad es. con una dieta largamente ricca di grassi), si ha un aumento della lipasemia.

A proposito delle *variazioni patologiche* della lipasemia, Bullo e Poli nel lavoro « I fermenti del siero in condizioni normali e patologiche », riferiscono, in base ai risultati di vari AA., che è stata riscontrata diminuzione della lipasi sierica nella vecchiaia (a causa di questa diminuzione aumenterebbe in questo periodo della vita la lipemia), e in tutte le malattie gravi (malattie infettive, neoplasie ecc.) con notevole risentimento dello stato generale: aumento (secondo alcuni non costante) della lipasi sierica nel diabete (reazione dell'organismo all'iperlipemia di questi ammalati?), nell'arteriosclerosi, nelle nefriti: nessuna modificazione sensibile nelle cardiopatie e nelle malattie polmonari non tubercolari.

Nel corso della tubercolosi la diminuzione della lipasi sierica per lo più si accompagna all'aggravarsi del processo specifico, mentre il suo aumento esprime una tendenza favorevole della malattia, avendo alcuni AA. constatato che la lipasemia aumenta man mano che le condizioni obbiettive del-



l'ammalato venno migliorando. Si pensò anzi che tale miglioramento fosse legato all'idrolisi della membrana cerea del bacillo di Koch ad opera della lipasi.

Abbiamo già accennato alle *lipasi abnormi* che provengono dai parenchimi e compaiono in circolo in varie condizioni patologiche; esse sono dette anche *specifiche*, inquantochè nei processi morbosi svolgentisi a carico dei parenchimi, conservano anche nel circolo generale le loro proprietà originarie. Così nelle lesioni pancreatiche sperimentali e cliniche è presente in circolo la lipasi atoxil-resistente di quel parenchima, nel morbo di Flaiani-Basedow una lipasi atoxil-chinino-resistente, con probabilità di origine tiroidea, nelle epatopatie la lipasi chinino-resistente proveniente dal fegato ecc.

\*  
\*\*

A questo punto, per il presente studio, dopo l'esposizione dei predetti concetti, è per noi di particolare interesse discutere i rapporti tra lipasemia e funzione del sistema neuro-endocrino.

Abbiamo già accennato al significato funzionale della lipasi del siero, con tutta probabilità legato al normale metabolismo dei grassi. Ora è noto che quest'ultimo è soprattutto regolato dall'influenza del sistema neuro-vegetativo ed endocrino, come è dimostrato dalle osservazioni cliniche (origine neuro-endocrina di adiposità e magrezze patologiche ecc.). Di conseguenza possiamo presupporre che il tasso lipasemico sia influenzato anch'esso dal sistema neuro-endocrino.

E invero vari studi parlano a favore di questo presupposto teorico.

La stimolazione del parasimpatico mediante pilocarpina secondo parecchi AA. provocherebbe un aumento della lipasi del siero (Chiray, Berdet, Taschner, Bewit).

In bambini dai 3 ai 10 anni, contemporaneamente all'aumento del peso, è stato notato un aumento quasi costante del potere lipolitico del siero dopo somministrazione di ormone tiroideo (Franzi).

Pare poi che la tiroxina provochi talora anche la comparsa in circolo della lipasi atoxil-resistente, il che spiegherebbe il reperto relativamente frequente di questo fermento nel siero di soggetti affetti da ipertiroidismo (Introzzi).

Identica proprietà spetterebbe anche all'adrenalina ed all'estratto ipofisario (Fiessinger, Albeaux ecc.).

Nel mixedema è stata riscontrata diminuzione della lipasi sierica (Bauer e Feil).

I rapporti tra ormoni sessuali e lipasi formano oggetto di indagini accurate di Valle. Dopo aver osservato l'importanza delle varie fasi della vita sessuale sul ricambio dei grassi, questo A. ha studiato il potere lipolitico del siero in rapporto alla funzione ovarica delle donne: lo ha trovato diminuito nell'età prepubere e dopo la menopausa, mentre ha constatato che tale potere raggiunge l'acme durante la vita sessuale della donna. La capacità lipolitica aumenta nelle fasi intermestruali per diminuire all'inizio del flusso sanguigno. Nelle donne castrate bilateralmente il potere lipolitico del siero è più basso della norma, mentre la diminuzione sembra più lieve nelle donne cui è stato conservato un ovaio. Nelle affezioni ginecologiche la capacità lipolitica diminuisce non solo quando le condizioni generali sono scadenti, ma specialmente quando la malattia ha colpito prevalentemente le ovaie.



Concludendo, a un'ipofunzione ovarica corrisponde in genere diminuzione del potere lipolitico.

Hermann e Kronfeld constatarono valori lipasici alti negli intervalli fra le mestruazioni, bassi subito prima o dopo le stesse.

Arcuri e Filippon, sperimentalmente, dimostrarono in alcuni tessuti di animali trattati con ormone follicolare notevole aumento della lipasi, mentre in quelli trattati con progesterone l'attività lipasica tessurale si manteneva nei limiti normali. Inoltre, trattando animali con testosterone, la lipasi aumentava in modo cospicuo; diminuiva invece nei castrati.

È bene nota l'importanza che ha l'ipofisi (in intima connessione coi centri vegetativi diencefalici) nel metabolismo dei grassi, importanza che si rivela nelle sindromi patologiche di adiposità e magrezze in dipendenza dell'alterata sua funzionalità. Questa ghiandola secerne due ormoni regolanti il metabolismo dei grassi: lipoitrina di Raab, che provoca da parte del fegato un assorbimento del grasso circolante e quindi diminuzione della lipemia, e ormone acetone-mizzante di Anselmino e Hoffmann. Anche la pituitrina agirebbe sul metabolismo dei lipoidi, diminuendo i grassi neutri del sangue e i lipoidi epatici e abbassando la normale curva lipemica da carico (Bori). Donovan e Collip avrebbero isolato dal lobo posteriore ipofisario un ormone stimolante il metabolismo generale con aumento del consumo di ossigeno e diminuzione del Q. R., così da far pensare ad un prevalente aumento di combustione dei grassi. In base a questi fatti è logico ammettere l'esistenza di rapporti tra ipofisi e lipasi sierica e tessurale, fermenti così intimamente legati al metabolismo delle sostanze lipidiche.

E invero Arcuri e Viale hanno studiato l'azione degli estratti ipofisari anteriori e posteriori sulla lipasi del siero, del fegato, intestino e tessuto adiposo addominale nelle cavie e hanno riscontrato — rispetto ai controlli — un aumento di tutti i valori lipasici, tanto negli animali trattati con ormoni ipofisari anteriori quanto in quelli con ormoni ipofisari posteriori. L'attività fermentativa dei tessuti si è dimostrata maggiore dopo trattamento con ormoni ipofisari posteriori.

\*  
\* \*

Noi abbiamo voluto, come introduzione al presente lavoro, esporre i predetti concetti e dati sperimentali di vari AA. e soprattutto intrattenersi sui rapporti fra lipasi e sistema neuro-endocrino, sia per poter meglio giustificare il nostro studio, sia per poter meglio interpretare successivamente i nostri risultati.

Invero, come vari studiosi della nostra scuola (Alzona, Vitale e Castellani, Tucci, Scopinao e Tucci) hanno messo in evidenza in altri lavori sulla crescita, seguendo i concetti della Scuola di Pende, dobbiamo qui brevemente rammentare, prima di esporre il nostro metodo di ricerca e i risultati sperimentali, quali gruppi ormonici dirigono ed eccitano le varie crescite. È noto infatti che, quasi alternativamente, prevalgono nelle varie fasi della crescita ora alcuni, ora altri gruppi di ghiandole.

In armonia con l'influenza esercitata sulla crescita dal sistema nervoso vegetativo, sono essenzialmente due i gruppi ormonici morforegolatori, che presiedono alla crescita normale, in questo periodo della vita: un gruppo *eccito-anabolico* stimolante la crescita del sistema della vita di nutrizione ed in larghezza dell'organismo (timo, pancreas, linfoghiandole, pineale, certi ormoni surrenali e genitali) ed un gruppo *eccito-catabolico* stimolante



la crescita del sistema della vita di relazione ed in lunghezza dell'organismo (tiroide, paratiroide, ipofisi ed alcuni ormoni surrenali e genitali). L'armonia dello sviluppo corporeo dipende essenzialmente dall'antagonismo tra il sistema di relazione e il sistema vegetativo, ciò che trova fondamento nella legge del Viola dell'antagonismo morfologico ponderale, secondo la quale, nella crescita, quanto più l'organismo si trasforma, tanto meno si accresce e aumenta di massa.

Nel periodo del neonato (prime due settimane di vita) si constata la massima prevalenza di ormoni anabolici e parasimpaticotonici (ormoni del timo, linfoghiandole, isole di Langherhans, ghiandole genitali), mentre si ha deficienza di ormoni catabolici e simpaticotonici (tiroidei, paratiroidei, ipofisari e surrenali). Anche il fegato è ipofunzionante.

Nel primo anno di vita, bisogna distinguere una crisi endocrina del 1° semestre con predominio ancora della costellazione neuro-ormonica eccito-anabolica, perfettamente d'accordo colla necessità d'intensa assimilazione e adiposità fisiologica di questo periodo, e una crisi endocrina di tipo eccito-catabolico del 2° semestre (Pende), la quale, pur non togliendo il predominio alla costellazione neuro-ormonica parasimpaticotonica timo-insulare, ne attenua l'attività.

Nel periodo di crescita o turgor primus (dal 2° anno a 3 e mezzo) si ha crescita prevalente in peso e in larghezza, ancora per prevalenza del gruppo ormonico eccito-anabolico e parasimpatico-mimetico.

Nel periodo del primo allungamento prevalente o proceritas prima (piccola pubertà di Pende: dal 2° semestre del quarto anno, al settimo anno) si ha una forte spinta della crescita ponderale e staturale, con predominio relativo di quest'ultima, cominciano a delinearsi nettamente i caratteri sessuali secondari ed anche la psicosessualità fa i suoi primi passi. Gli ormoni più squisitamente dedicati a presiedere a questa fase di sviluppo sarebbero la tiroide, alcuni ormoni anteipofisari, medullo-surrenale e genitali (gruppo eccito-catabolico simpatico).

Nel periodo di accelerata crescita ponderale o turgor secundus (dal 9° all'11° anno nel maschio, dal 9° al 10° anno nella femmina) si ha un riempimento corporeo che precede la crisi di allungamento prepubere. L'eccesso di funzione della corteccia surrenale e delle isole di Langherhans spiega bene, oltre alla fisiologica iperfunzione del timo, il prevalere dell'anabolismo e dell'aumento ponderale in questa fase della vita, con energico sviluppo all'11° anno della forza muscolare.

Nella prepubertà (2° allungamento prevalente del corpo: proceritas secunda; 11-12 anni nella femmina, 12-13 nel maschio) si ha non solo un'accelerata crescita della statura, come si potrebbe credere, ma una crescita più intensa anche del peso, con prevalenza però dell'accrescimento staturale. Dal lato dinamico-umorale in questa fase tutte e due le costellazioni ormoniche, l'anabolica e la catabolica, si muovono in direzione iperfunzionale, sebbene prevalga la costellazione ipofiso-tiroidea e spesso anche ipertimica, donde la spinta prevalente in lunghezza degli arti e l'acromegaloidismo frequente di questi adolescenti prepuberi.

Nella pubertà o turgor tertius (13-15 anni nella femmina, 14-17 e mezzo nel maschio) si ha il terzo riempimento, dato che l'accrescimento di massa, soprattutto per l'aumento delle masse muscolari e per l'allargamento del torace ed addome, predomina sull'accrescimento in lunghezza. In questo periodo domina più che in ogni altra fase precedente l'attività della costella-



zione ormonica genitale che, nella femmina, è costituita dalla triade ipofisi anteriore-tiroide-follicolo ovarico, nel maschio dalla tiroide-ipofisi anteriore-testicolo-corteccia surrenale; con ciò si combina la regressione del sistema timolinfatico.

Nell'epoca post-pubertaria (o internubilopubertaria del Godin) che si estende dai 15 anni ai 18 e mezzo nella donna, dai 17 e mezzo ai 21 nell'uomo, si osserva l'aumento massimo di volume degli organi genitali, che raggiungono, al pari della secrezione interna genitale, la loro completa capacità funzionale.

\*  
\*\*

Qui giova ancora tener presente, per il nostro studio, il comportamento della *lipemia* nella crescita.

Il Pende nel suo trattato di Biotipologia Umana parla della *tendenza lipemica* del neonato e del lattante, spiegabile con l'ipertimismo fisiologico, ipoepatismo ed ipotiroidismo di questi periodi della vita (aumentata lipemia nello ipertimismo secondo Bauer e Skutesky), e successivamente riporta i risultati degli studi sul quadro lipemico di Introna nel periodo dai 5 ai 10 anni di età e dai 10 ai 15 anni, come segue:

Colesterina	Grassi neutri	Eteri colesterin.	Saponi	Fosfatidi	Et. colest. Colesterina	Colest. + Eteri colest. Fosfatidi
0,123	0,41	0,917	0,125	0,284	7,45	3,66
0,174	0,23	0,488	0,880	0,290	2,80	2,35

Il valore che qui maggiormente ci interessa è quello dei grassi neutri. Esso è più alto nelle età più giovani, meno alto nelle meno giovani.

\*  
\*\*

Presupponendo, in base al predetto diverso orientamento neuro-endocrino delle varie fasi della crescita (dal quale dipende il diverso tasso lipemico), l'esistenza di un corrispondente diverso comportamento del tasso lipemico (il quale, secondo le su accennate osservazioni sperimentali e cliniche di vari AA., può essere influenzato dalla funzione del sistema endocrino-vegetativo) nelle varie età dello sviluppo, abbiamo voluto condurre opportune e sistematiche ricerche, allo scopo di accertare o meno l'esistenza di modificazioni di questo tasso.

Abbiamo pertanto dosato la lipasi del siero in 71 soggetti (34 femmine e 37 maschi) dai 4 ai 20 anni, la maggior parte ospiti del Pio Istituto di S. Corona in Pietra Ligure e scelti fra i più sani, cioè fra quelli che avevano già usufruito di un lungo soggiorno in quella stazione elio-climatico-marina.

Qui cogliamo l'occasione per ringraziare quel direttore, dott. Vittorio Bonomi, per la gentile concessione che ha reso possibili le nostre ricerche.

Per la determinazione del valore lipasico del siero abbiamo usato il metodo stalagmometrico, usando come substrato una soluzione di tributirina tamponata secondo le indicazioni di Rappaport ed esprimendo i valori dell'attività lipolitica in base alla formula dello stesso Autore:

$$K = \frac{l}{t} \times \log \frac{a}{a - x}$$



ove  $K$  è il contenuto in lipasi,  $t$  il tempo trascorso in termostato dalla miscela siero + soluzione di tributirina (che nelle nostre esperienze è stato di 60' a 37°),  $a$  la concentrazione della soluzione di tributirina immediatamente dopo l'aggiunta del siero e  $a - x$  la sua concentrazione dopo il tempo  $t$ . I valori di  $a$  e di  $a - x$  si leggono su di una curva costruita portando sull'ascissa le varie concentrazioni di tributirina e sulle ordinate il numero delle gocce che alla misura stalagmometrica ad esse corrispondono.

Età in anni	sexso	lipasi	Età in anni	sexso	lipasi
4	F	0.0570	13	F	0.1428
4	F	0.0610	13	F	0.0984
4	M	0.0551	13	M	0.1458
5	F	0.0912	13	M	0.0969
5	F	0.0943	13	M	0.1084
5	M	0.0901	14	F	0.0837
5	M	0.0954	14	F	0.0976
6	F	0.0591	14	M	0.1197
6	F	0.1066	14	M	0.1079
6	M	0.0610	14	M	0.1075
6	M	0.0944	15	F	0.1114
7	F	0.0627	15	F	0.1329
7	F	0.0526	15	F	0.0603
7	F	0.0540	15	F	0.1280
7	M	0.0613	15	M	0.0989
8	F	0.0167	16	F	0.1122
8	F	0.0341	16	F	0.1105
8	M	0.0321	16	M	0.1049
8	M	0.0187	16	M	0.1204
9	F	0.0991	17	F	0.0654
9	F	0.0177	17	M	0.0806
9	M	0.0942	17	M	0.0590
9	M	0.0215	17	M	0.0601
10	F	0.0956	18	F	0.0276
10	M	0.1650	18	F	0.0853
10	M	0.1340	18	M	0.0743
10	M	0.1101	18	M	0.0969
11	F	0.0932	19	F	0.1493
11	M	0.1216	19	F	0.1499
11	M	0.1512	19	M	0.1143
11	M	0.1199	19	M	0.1012
12	F	0.0601	20	F	0.1285
12	F	0.0807	20	F	0.0944
12	M	0.0985	20	M	0.1183
12	M	0.0759	20	M	0.1045
12	M	0.0689			



Nella seguente tabella sono riuniti i valori medi della lipasi per ciascuna età.

età	lipasi	età	lipasi
4	0.0577	12	0.0768
5	0.0927	13	0.1184
6	0.0802	14	0.1032
7	0.0576	15	0.1063
8	0.0254	16	0.1120
9	0.0581	17	0.0662
10	0.1261	18	0.0710
11	0.1214	19	0.1286
		20	0.1114

Per meglio analizzare le eventuali variazioni del potere lipasico nelle varie fasi della crescita, riportiamo nella seguente tabella i valori per gruppi di età, o fasi, indicando come fase 1<sup>a</sup> la proceritas prima, fase 2<sup>a</sup> il turgor secundus, fase 3<sup>a</sup> la proceritas secunda o prepubertà, fase 4<sup>a</sup> pubertà o turgor tertius, fase 5<sup>a</sup> post-pubertà:

fasi	lipasi
I . . . . .	0.0720
II . . . . .	0.0698
III . . . . .	0.1055
IV . . . . .	0.1071
V . . . . .	0.0943

#### COMMENTO ALLE RICERCHE E CONCLUSIONI.

Se esaminiamo obiettivamente le medie dei risultati per ogni fase dello sviluppo, osserviamo che il tasso lipasemico (senza differenze notevoli nei due sessi) si eleva di quasi un terzo del valore precedente in corrispondenza della proceritas secunda o prepubertà e del turgor tertius o pubertà e ancora si mantiene abbastanza alto all'epoca post-pubertaria. In altri termini si ha un progressivo aumento della lipasi del siero man mano che dalle età più giovani della crescita si procede alle meno giovani e l'aumento è particolarmente evidente all'epoca puberale.

Come interpretare questo comportamento?

Constatiamo anzitutto che i nostri risultati vanno d'accordo col quadro lipemico della crescita. Il Pende, come abbiamo visto, parla di iperlipemia dei primi anni di vita: Introna ha riscontrato nel periodo dai 5 ai 10 anni un valore di grassi neutri nel sangue di 0,41, mentre nel periodo successivo dai 10 ai 15 anni un valore di 0,23; cioè una lipemia che va man mano diminuendo dalle età più giovani alle meno giovani. Questo comportamento intona rispettivamente col valore basso della lipasemia da noi riscontrato nelle fasi « proceritas prima e turgor secundus » e col valore alto riscontrato nelle fasi « proceritas secunda e turgor tertius », corrispondendo così le età con tendenza iperlipemica a quelle con tendenza ipolipasemica e viceversa.

Noi crediamo giusto ammettere, in base ai concetti su esposti, che il



comportamento della lipasemia da noi riscontrato (analogamente a quello della lipemia) nella crescita, sia dovuto al particolare orientamento neuro-endocrino di questo periodo della vita. Resta però da indagare quale sia il gruppo o i gruppi ormonici che con la loro influenza determinano il fenomeno stesso.

Cadendo l'acme dell'aumento lipasemico all'epoca puberale, quando preponderano funzionalmente gli ormoni sessuali e quelli gonadotropi ipofisari, si può pensare che l'aumento stesso sia determinato principalmente da questi ormoni. Ciò accorda con le predette ricerche di Valle, il quale ha constatato che il potere lipolitico del siero raggiunge l'acme durante la vita sessuale della donna, mentre è più basso prima della pubertà e dopo la menopausa e in tutte quelle condizioni (castrazione, affezioni ginecologiche ecc.) che implicano una ipofunzione ovarica; e con le ricerche di Arcuri e Filippin che hanno dimostrato negli animali trattati con ormone follicolare o con testosterone e con ormoni ipofisari un aumento della lipasi tessurale.

Infine il lato finalistico del fenomeno è con tutta probabilità legato al particolare metabolismo dei grassi nella crescita e possiamo quindi (seguendo gli stessi concetti interpretativi di Pende sulla curva lipemica nella crescita) spiegare la tendenza ipolipasemica delle età più giovani (analogamente alla iperlipemia di queste età) come legata al loro intenso anabolismo (adiposità fisiologica, aumento ponderale) per prevalenza della costellazione neuro-ormonica eccito-anabolica e viceversa la tendenza iperlipasemica delle età meno giovani (analogamente alla ipolipemia di queste età) come legata al loro intenso catabolismo (accrescimento della statura, degli arti ecc.), per prevalenza della costellazione neuro-ormonica eccito-catabolica.

#### RIASSUNTO.

Gli AA. hanno studiato il comportamento della lipasi del siero nelle varie fasi della crescita e hanno riscontrato, senza notevoli differenze nei due sessi, un progressivo aumento dei valori man mano che dalle età più giovani si procede alle meno giovani. Ciò accorda col comportamento della lipemia nella crescita e con l'influenza del sistema nervoso vegetativo e dei vari gruppi di ghiandole endocrine in questo periodo della vita.

#### BIBLIOGRAFIA

- ALZONA, VITALE e CASTELLANI. *Accademia Medica*, Genova, ottobre 1941.  
ARCURI e FILIPPON. *Endocrinologia e Scienza della Costituzione*, Bologna 1942.  
ARCURI e VITALE. *Ormoni*, n. 9, settembre 1942.  
BULLO e POLI. *Archivio di Patologia e Clinica Medica*, 181, 1936.  
FOÀ. *Giorn. R. Accad. Med.*, Torino, maggio 1915.  
OPPENHEIMER. *Handb. d. Biochem.*, 2ª ediz., 1, 1924.  
PENDE. *Trattato di Biotipologia Umana*, Vallardi, Milano, 1939.  
RONDONI. *Biochimica*. Torino, Utet, 1933.  
SCOPINARO e TUCCI. *Endocrinologia e Scienza della Costituzione*, Bologna, 1942.  
SCOTTI DOUGLAS. *Diagnostica funz. endocrinologica*, Opera Naz. Med. Wassermann, 1937.  
TUCCI. *Arch. Fisiop. e Clin. del Ric.*, Fasc. 4, Roma 1942.
-



## II.

CLINICA OSTETRICO-GINECOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA

Direttore: Prof. PAOLO GAIFAMI.

OSPEDALE OFTALMICO PROVINCIALE DI ROMA

Direttore: Prof. E. LEONARDI

**Ricerche sulle sostanze estrogene urinari:  
nei glaucomatosi**

Dott. CARLO PERSICHETTI

Aiuto Ospedale Oftalmico

Dott. IVANO CESA

Assistente eff. R. Clinica Ostetrica

Tra le affezioni oculari di presunta origine discrinica, il glaucoma rappresenta la malattia nella quale i suoi rapporti con le discrinie in genere sono ancora ben lontani da una precisa chiarificazione. Nella genesi del glaucoma infatti sono state, com'è noto, incriminate, come causa diretta o predisponente disfunzione tiroidee, ipofisarie, delle ghiandole ovariche o di al-  
ecc., ma purtroppo le nostre conoscenze su tali argomenti sono tuttora poco approfondite, non solo, ma le varie opinioni sull'influenza di tali disfunzioni sul determinismo del glaucoma stesso, non infrequentemente sono tra loro contrastanti. Sebbene osservazioni cliniche di casi di glaucoma dipendenti, o per lo meno insorti in concomitanza a disfunzioni ormoniche, non siano molto infrequenti, il più delle volte non è possibile precisare se la malattia oculare dipenda esclusivamente da alterata funzionalità di una sola ghiandola, ovvero se possa mettersi in rapporto alle ripercussioni dannose che le disfunzioni di una ghiandola può avere sull'intero sistema endocrino (Maggiore). A questo riguardo così si esprimeva Rossi nel 1931 « Non possiamo concludere per una effettiva e necessaria influenza di questa o di quella ghiandola endocrina, nel determinismo del glaucoma primario ».

Nelle disfunzioni tiroidee i sintomi oculari più comuni sono, com'è noto, compresi nella classica sindrome di Flajani-Basedow, mentre per quanto riguarda in particolare quelli della modificazione della pressione oculare, la loro dipendenza dalla tiroide è incerta, così se da qualche autore, come Hertel, Wessely, Plicque, si ritiene che l'ipertiroidismo sia accompagnato da una diminuzione del tono oculare, per un acceleramento degli scambi tra occhio e sangue per altri, come Imre, Csapody, un'ipofunzione



tiroidea, provocherebbe un aumento della tensione oculare per un ritardo di tali fenomeni di scambio.

Larsen ha osservato come frequentemente nei basedowiani si possa avere una pressione oculare bassa, e Krasso attribuisce il glaucoma primario ad una iperfunzione della tiroide. Passow ha notato nel sangue dei glaucomatosi un aumento di calcio e diminuzione di potassio, disturbo che dipenderebbe, secondo l'A., da una tireotossicosi. In alcune ricerche sull'equilibrio elettrolitico  $Ca : K$ , Rossi non ha potuto notare un aumento del calcio nel siero di sangue dei glaucomatosi, nè uno squilibrio elettrolitico tra gli ioni  $Ca$  e  $K$  per poter riferire la sindrome glaucomatosa alla prevalenza del calcio, e quindi ad uno stato di simpaticotomia.

Nessun segno di glaucoma è stato invece finora osservato nelle disfunzioni delle paratiroidi, come in quelle delle surrenali, sebbene in quest'ultime, come osserva Maggiore, si voglia ritrovare l'effetto vasomotore dell'ipersurrenalismo nella genesi del cosiddetto glaucoma emotivo.

Nelle alterazioni delle ipofisi, sebbene le manifestazioni oculari siano per lo più date da compressioni del chiasma per aumento del contenuto sellare, va tenuto conto d'altra parte anche di disturbi della tensione oculare che s'accompagnano ad ipertrofia ed iperfunzione della ghiandola durante la gravidanza. Latte ha osservato però un caso di glaucoma concomitante a contemporanea alterazione dell'ipofisi, ed un'altra constatazione analoga è stata fatta da Neumark e Krar, in un paziente con un glaucoma primario accompagnato da un processo patologico intrasellare, con diminuzione del contenuto colloidale del sangue, ed aumento dell'eliminazione del Prolan. Secondo le ricerche di Franceschetti l'effetto dell'ormone ipofisario sull'occhio sarebbe molto incerto, ed infatti nel glaucoma le iniezioni di tali estratti ormonici, qualche volta avrebbero dato un aumento, qualche altra una diminuzione della pressione oculare.

Una particolare importanza pare che dimostrino invece, nei disturbi della tensione oculare, le disfunzioni delle ghiandole sessuali, ma solamente di quelle femminili, non essendo ancora conosciuti disturbi oculari da ipo- o ipergenitalismo testicolare. È indubbio ormai come una certa influenza nella patogenesi del glaucoma sia da attribuirsi, o a collegarsi, a tutta quella serie di turbe che si accompagnano alle varie fasi della vita sessuale femminile. È infatti noto che l'attività fisiologica stessa dell'apparato genitale femminile, comporta di sovente disturbi d'indole generale, con frequenti manifestazioni oculari. Sono così di comune conoscenza crisi di ipertensione oculare in donne predisposte al glaucoma durante il periodo mestruale. Lagrange già da molti anni ha richiamato l'attenzione su talune osservazioni cliniche in cui la comparsa di fenomeni ipertensivi oculari coincidevano con irregolarità od assenza delle mestruazioni, non solo, ma l'autore avrebbe ottenuto in qualche caso un notevole miglioramento di tutta la sintomatologia oculare mediante il trattamento con estratti di corpo luteo, e del resto attacchi di glaucoma acuto sono stati frequentemente osservati proprio nel periodo mestruale. Larsen, in base a numerosi controlli tonometrici eseguiti in soggetti normali, ha precisato come la tensione oculare risulta in genere un po' aumentata subito prima della mestruazione, mentre nel periodo del flusso risulta normale od anche più bassa. Secondo le ricerche sperimentali



eseguite da Cucchia in donne castrate, la brusca soppressione dell'attività delle ghiandole sessuali non influirebbe sulla tensione oculare, mentre secondo le osservazioni cliniche di v. Hippel, Imre, Hertel, si avrebbe un miglioramento del glaucoma con la somministrazione di estratti ovarici.

Per quanto riguarda la gravidanza, non risulta ancora chiarito se, ed in quale senso, agisca questo stato fisiologico sul determinismo del glaucoma. I contributi clinici in questo senso sono però veramente scarsi, e Imre, che ha cercato di indagare quale parte possano avere nella patologia oculare le funzioni dell'apparato sessuale femminile, ha constatato come durante la gravidanza si abbia frequentemente una diminuzione della tensione oculare, ritenendo in proposito che tali variazioni siano riferibili con certezza alle oscillazioni che si hanno in questo periodo dell'equilibrio ormonale in genere.

Anche per Narog l'insorgenza del glaucoma durante la gravidanza è eccezionalmente raro, e l'autore ritiene inoltre che durante tale periodo la pressione intraculare sia effettivamente abbassata. Tuttavia l'autore riferisce di un caso di glaucoma acuto primario insorto verso il sesto mese di gravidanza, con decorso progressivo fin quasi alla cecità, e seguito da un notevole miglioramento delle facoltà visive subito dopo il parto. Un'altra osservazione analoga, e di particolare interesse, è stata fatta da Dubois, e riguardava una donna di 32 anni, alla quale, dopo il primo mese di gravidanza, insorse un processo ipertensivo dell'occhio destro non grave, con dolori, ma visus e campo visivo buono. Simili disturbi comparvero poco dopo all'occhio sinistro, ma dopo l'aborto spontaneo avvenuto nel quarto mese, tutte le manifestazioni oculari regredirono fino al ripristino della normalità. Nonostante queste constatazioni cliniche Imre sostiene che nelle ammalate con tendenza al glaucoma, la gravidanza influisce in modo favorevole sul decorso delle malattie, e che durante tale stato non si conoscono ancora casi di acutizzazione di glaucomi a tipo cronico semplice.

È invece di comune osservazione una maggiore frequenza nel glaucoma durante il periodo del climaterio, tanto che Weinstein ha potuto precisare come tale malattia si abbia più frequentemente nelle donne (60 %), non solo, ma in quest'ultime si riscontrerebbe per l'80 % durante i disturbi del climaterio.

Come si vede esiste un certo numero di contributi clinici sulla dipendenza del glaucoma da disturbi endocrini in genere, però essi non sono per ora così numerosi e concreti da poterci con certezza orientare verso una sicura interpretazione dell'influenza dell'ormone ovarico nella genesi del glaucoma. Per la spiegazione di tali presunti rapporti sono stati invocati fattori svariati ma incerti, come intossicazioni, irritazioni del simpatico, ecc., e di recente talune osservazioni cliniche hanno fatto sorgere l'ipotesi che uno squilibrio del metabolismo delle sostanze estrogene, con conseguente variata eliminazione urinaria, fosse in qualche modo responsabile dell'insorgenza di glaucomi a tipo cronico od infiammatorio acuto, ipotesi che, data la presenza di sostanze estrogene nei due sessi, c'illuminerebbe anche nell'interpretazione della forma maschile.

Per la valutazione di queste acquisizioni, di cui appresso dirò, credo utile premettere che i moderni studi sull'endocrinologia hanno approfondito notevolmente le nostre conoscenze sulle sostanze estrogene, conferendo loro



una precisa fisionomia clinica e biologica. Per sostanze estrogene vengono oggi considerate, com'è noto, un complesso di elementi chimici a formula ben definita, di origine animale e vegetale, e che hanno la capacità di far ricomparire, in ratte ovariectomizzate, l'estro soppresso con la castrazione.

Le sostanze a potere estrogene da più tempo conosciute, sono quelle comprese nel gruppo delle follicoline. La follicolina, ormone come tutti sanno normalmente originato dalla glanulosa del follicolo, è presente anche in estratti di organi, come fegato, muscolo uterino inattivo, pancreas, e perfino di neoplasmi. La follicolina però ha anche un'origine vegetale, ed infatti la sua presenza è stata dimostrata nei semi di palme, nei fiori di salice ecc., e non è da escludersi anche un'origine da talune sostanze alimentari come il latte. La sua formula bruta è  $C_{18}H_{22}O_2$ , e di questa esisterebbero tre isomeri  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , estratti da urina di giumenta gravida, e sono altresì note follicoline del gruppo  $C_{18}H_{20}O_2$  (ippulina, equilina) e quelle del gruppo  $C_{18}H_{18}O_2$  (equilenina). La follicolina ha una formula molto vicina a quella delle sterine, e pare molto verosimile la sua derivazione nell'organismo, come del resto gli altri ormoni appartenenti allo stesso gruppo, dal colesterolo, attraverso formazione di prodotti intermedi. Dal colesterolo infatti si forma, oltre al progesterone, cioè l'ormone del corpo luteo, anche l'androstene, e da quest'ultimo si origina il testosterone.

La follicolina non dimostra un'azione specifica sull'ovaio, dove anzi determina, se agisce in forti dosi, fenomeni regressivi con atrofia di tutta la ghiandola, per un meccanismo di blocco ipofisario, cui naturalmente consegue la cessazione della formazione del Prolan A, l'ormone cioè della maturazione del follicolo. Per contro agisce direttamente sulle tube uterine aumentandone la contrattibilità muscolare, e modificandone l'epitelio che subisce un'ispessimento, nonché sull'utero che si ipertrofizza per iperplasia delle fibre, dello stroma, e dell'endometrio. Più importanti sono però le modificazioni strutturali determinate dalla follicolina a livello del tratto genitale, e precisamente sull'epitelio vaginale, che s'iperplasizza, e in un secondo tempo si corneifica negli strati superficiali e si desquama abbondantemente. A tali modificazioni sono particolarmente sensibili i piccoli roditori, che com'è dimostrato, hanno nelle ricorrenze cicliche una reazione proliferativa particolarmente evidente. Tale azione modificatrice si rende naturalmente bene evidente inoculando l'ormone follicolare ad animali sottoposti ad ovariectomia, e che hanno pertanto uno stato di atrofia caratterizzato da raggrinzamento e parziale riassorbimento di singoli elementi cellulari dell'apparato genitale. La somministrazione di follicolina, stimolando il trofismo del tratto genitale, elimina tutte le modificazioni atrofiche indotte dalla castrazione, e provoca la ricomparsa dell'estro, bene dimostrabile con l'esame dello striscio vaginale, secondo il metodo di Allen e Doisy.

Secondo Allen l'intero periodo ciclico della ratte si considera suddiviso nelle quattro seguenti fasi: 1) diestro o fase di riposo; 2) proestro o fase proliferativa; 3) estro propriamente detto; 4) metaestro o fase regressiva. Nel diestro, la mucosa vaginale risulta composta da due strati di cellule basali cilindriche, al disopra delle quali ne stanno una o due di cellule poliedriche ed altre e tante di cellule cilindriche mucipare. In tale periodo nello striscio vaginale si trovano solo leucociti uniti a qualche cellula epiteliale e



muco. Nella fase di proestro, sotto l'influenza dell'ormone follicolare, la mucosa vaginale si trova in fase proliferativa, di modo che sopra le basali si trovano otto dieci strati di cellule poliedriche, nei cui strati superiori ha inizio un processo di corneificazione, e le cellule cilindriche dello strato superficiale vengono spinte verso il lume vaginale dove cadono, per cui in tal periodo all'esame dello striscio è reperibile unicamente la presenza di cellule epiteliali nucleate. Durante l'estro propriamente detto, lo strato superiore delle cellule corneificate, si sfalda cadendo nel lume vaginale, dando così il classico reperto delle cellule anucleate, o zolle, cioè elementi epiteliali cheratinizzati a margini ben netti e privi di nucleo. Nel metaestro infine, i leucociti penetrano nella mucosa, e lo strato delle cellule poliedriche si distacca fino allo strato basale e perciò nel secreto vaginale sono dimostrabili numerosissimi leucociti frammisti a qualche raro elemento cellulare anucleato. Questo metodo di esame, oltre a dimostrare attraverso la comparsa dell'estro la presenza di follicolina, o di altra sostanza estrogena presente negli estratti di urina, permette anche un saggio quantitativo sulla potenza estrogena dell'ormone follicolare, ed è così stata definita unità ratto o topo, la quantità minima di follicolina, che iniettata in più riprese, nello spazio di 48 ore, provoca l'insorgenza dell'estro nell'animale ovariectomizzato.

Attraverso tale metodo d'indagine è stato possibile stabilire le principali variazioni dell'eliminazione urinaria di follicolina in vari stati morbosi, e nelle diverse fasi della vita sessuale femminile. È stato così appurato come il quantitativo di follicolina eliminato per le urine, pur presentando delle variazioni personali notevoli, ma abbastanza costanti nello stesso soggetto, si aggira in condizioni fisiologiche normali tra le 50 e le 200 Unità Ratto (U. R.) per litro. Nei riguardi di queste oscillazioni non è ancora accertato se una maggiore eliminazione di follicolina rappresenti in realtà una più forte produzione di ormone, o se invece significhi una minore capacità di utilizzazione da parte dell'organismo. Tuttavia l'eliminazione urinaria pare che sia direttamente proporzionale alla follicolinemia, nonostante il rene non rappresenti per questo passaggio un emuntorio passivo.

Le variazioni della follicolinuria sono abbastanza note durante il ciclo mestruale; pare dimostrato che l'eliminazione minima si abbia durante i giorni del flusso e nel periodo immediatamente successivo, aumentando gradatamente, e raggiungendo i valori massimi verso il quindicesimo giorno del ciclo. Si avrebbe poi una lenta diminuzione con brusca caduta subito prima della comparsa del flusso. Un fortissimo aumento della follicolina urinaria si ha invece costantemente durante il periodo della gravidanza, aumento dovuto alla produzione da parte della placenta, specie dopo il terzo, quarto mese, nel qual periodo i valori in U.R. variano da 7.000 fino a 20.000 per litro, per sparire poi bruscamente quasi completamente appena avvenuto il parto.

Anche nel climaterio è ben conosciuta la curva follicolinurica. Secondo le ricerche di Zondek ad una prima fase detta polifollicolinica, che dura fino circa due mesi dall'ultima mestruazione caratterizzata da una eliminazione di ormone di circa 200 U.R. per litro, segue una seconda fase che, caratterizzata clinicamente dall'amenorrea, è accompagnata da un'evidente diminuzione della follicolina urinaria. Nella terza ed ultima fase, nella quale



con l'involuzione dell'apparato follicolare, si stabilisce l'amenorrea definitiva, scompare per sempre la follicolina, sebbene sia dimostrato che l'eliminazione persista scarsa, con un massimo di 10 U.R. per litro, per molti anni fino alla più avanzata vecchiaia.

Nelle amenorree in genere lo studio dell'eliminazione follicolinica ha avuto un particolare sviluppo in relazione alle possibilità terapeutiche di prodotti ormonici in tale periodo. Esiste così secondo Zondeck un'amenorrea iperormonale, con eliminazione variabile da 4.000 a 16.000 U.R. per litro.

Ma oltre la follicolina, esistono, com'è noto, altre sostanze a potere estrogeno e con caratteristiche biologiche simili alla follicolina, ed infatti dopo che Allenn e Doisy identificarono quest'ultima chiamata anche estrone, riuscì Marrian di separare dalle urine di donna una seconda sostanza per azione biologica molto simile all'estrone, cioè l'estriolo. Questa sostanza viene, come la follicolina, estratta dalle urine per mezzo di soluzioni di benzina, etere, ecc., e nell'organismo si trova legata pare all'acido glucuronico, mentre l'estrone è legato all'acido solforico. Secondo Mulbock questi due ormoni, che sono presenti simultaneamente nelle urine verso la fine della gravidanza, si trovano anche in urine di donna non gravida, e benchè in minore percentuale, anche in quelle di uomo. Altri autori infine, tra cui Cohen, hanno separato da urine di donna, oltre all'estrone e all'estradiolo, anche un altro estrogeno da loro denominato X, che pare possa identificarsi con l'estradiolo o di idrofollicolina.

Anche nei riguardi delle sostanze estrogene maschili, le moderne ricerche ne hanno chiarito i principali problemi. Che sostanze estrogene siano fornite anche all'uomo, è ormai una questione assolutamente appurata, come pure è dimostrato in proposito, come esse siano, proporzionalmente a quelle femminili, in quantità notevolmente inferiore. È per merito di Zondeck che è stata accertata la presenza di follicolina nelle urine maschili e di equini, non solo, ma oggi è stata dimostrata la presenza di questo principio estrogeno anche nel sangue maschile, con valori variabili, ma senza variazioni cicliche. Pare molto probabile l'origine della follicolina maschile del testicolo, ipotesi confermata dalle ricerche di Courier, il quale da estratti di testicolo di diverse speci animali, è riuscito a compiere i dosaggi di sostanze estrogene follicolinica.

Brouha e Simonnet hanno compiuto delle ricerche sull'azione estrogena di estratti orchitici sul sistema genitale femminile, dimostrando come tali estratti sono capaci di provocare la comparsa precoce di uno stato puberale nelle ratte impuberi, nonchè di determinare la comparsa di un ciclo estrale completo nella ratta adulta ovariectomizzata, comportandosi cioè sotto questo punto di vista, come la follicolina. Maino e Frattini hanno ricercato la presenza di un principio estrogeno nella ghiandola sessuale maschile; gli autori si sono serviti per le loro ricerche di estratto di ghiandola, ottenendone una sostanza cristallina con caratteri morfologici identici a quelli dell'ormone follicolare puro, con il controllo del test fisiologico già elaborato da Martins, Rocha e Selva e basato sulle modificazioni che la castrazione induce nelle vescicole seminali dei roditori.

Anche nelle urine maschili esistono altre sostanze estrogene oltre la fol-



licolina, ed Allen e Doisy hanno infatti ritrovato tanto l'estrone, come l'estradiolo. Anche questi autori ritengono che tali ormoni siano originati dai testicoli, e secondo le loro ricerche essi sono abbondantemente eliminati per le urine nella quantità circa di 200 U.R. per litro. Dingemanse, Laquer e Muhlbock, che, sono riusciti ad estrarre dalle urine maschili l'estrone, ritengono che l'azione estrogenica delle urine maschili, sia solo in parte imputabile a tale sostanze, ma anche ad un altro ormone non ancora da loro dimostrato. Tale argomento è stato recentemente ripreso da Patrono, il quale servendosi, del metodo di estrazione frazionata di Smith e Smith, ha dimostrato la presenza nelle urine maschili, dell'estrone e dell'estradiolo.

Nell'uomo la quantità di follicolina o di altri estrogeni, quasi sempre presenti, è enormemente variabile, oscillando, secondo i diversi autori, da un minimo di 3, ad un massimo di 400 U.R. per litro. Le quantità tuttavia di sostanze estrogene urinarie sembrano in realtà diminuire con l'andare degli anni, con valori variabili da 25 a 10 U.R. in soggetti da 55 a 90 anni. L'origine delle sostanze estrogene maschili, sembra dovuta, come prima ha accennato, principalmente al testicolo, e recentemente è stato ammesso, come la follicolina possa derivare, attraverso varie trasformazioni dal testosterone che rappresenta il prodotto specifico dell'attività incretorica testicolare.

In conclusione, tanto per la donna che per l'uomo, è oggi superato il concetto unitario di ormone follicolare, ed è stato invece accertata l'esistenza di una serie di sostanze che hanno il comune carattere di provocare l'estro negli animali femminili castrati. Se di queste sostanze sono oggi ben chiarite le proprietà chimiche, biologiche, ed il loro metabolismo, per quanto riguarda invece una loro azione sull'occhio, specie nel senso di aumento della pressione endoculare, le nostre conoscenze si può dire che siano ancora nel campo teorico. Infatti solo alcune osservazioni cliniche, e qualche ricerca sperimentale, hanno suffragato queste ipotesi.

Dolfuss e Seguy in considerazione dell'azione congestionante dimostrata dalla follicolina a carico della tiroide, dell'ipofisi anteriore, ecc., hanno voluto ricercare se tale azione si estrinsecasse anche a carico dell'occhio, indagando se in coincidenza degli accessi di glaucoma infiammatorio acuto fosse dimostrabile un aumento della follicolina eliminata per le urine. A tale scopo in un soggetto maschile di 64 anni, affetto da glaucoma infiammatorio acuto, hanno determinato in U.R. il quantitativo di follicolina urinaria trovando per due esami un'eliminazione di 100 U.R., e per altri, sempre nella fase acuta della malattia, quantità superiore alle 50 U.R., constatando inoltre come nei giorni dell'aumento della follicolina esistesse anche un parallelo aumento della tensione oculare di circa 10, 15 mm. In una donna di 48 anni, durante un attacco di glaucoma acuto, ritrovarono nelle urine 80 U.R., constatando anche in questo caso l'esistenza di un parallelismo tra i due valori, e cioè, dopo 10 giorni, con pressione oculare di 30 mm. si ebbero 50 U.R., e più tardi con pressione di 22, il tasso di follicolina diminuì fino a 25 U.R. Per tali risultati gli autori ritengono come la follicolina debba, non solo essere aumentata durante la crisi ipertensiva del glaucoma, ma che a tale aumento possa attribuirsi l'aumento accessuale della pressione oculare.

In base a tali osservazioni Dolfuss, insieme a Rouher e Marechal, hanno ammesso la possibilità di una terapia medica del glaucoma mediante la lu-



teina, l'ormone cioè ad azione antagonistica della follicolina. La loro ipotesi è stata del resto avvalorata dalla prova eseguita in cinque soggetti, tre maschili e due femminili, affetti da glaucoma cronico semplice, nei quali iniezioni ripetute di dosi di luteina variabili tra 100 a 600 unità, a seconda dei casi, determinarono un netto miglioramento, non solo a carico della tensione endoculare, ma anche del visus e del campo visivo. L'azione benefica di tale terapia, che nei riguardi della tensione si dimostrava con un abbassamento variabile dai 5 ai 15 mm., era massima 24 ore dopo l'ultima iniezione, diminuendo lentamente in seguito nei suoi effetti anche sul visus e campo visivo, cessando completamente al massimo dopo il sesto giorno dall'ultima inoculazione.

Per quanto concerne invece l'azione congestionante della follicolina sull'occhio, questa supposizione è stata avvalorata solo dall'osservazione causale dell'insorgenza di un attacco di glaucoma acuto, provocato in un uomo di 72 anni, sofferente di una forma bilaterale cronica semplice, per una iniezione erronea di 1.000 di follicolina. Gli autori hanno allora tentato di provocare sperimentalmente fenomeni d'ipertensione oculare, inoculando dosi massime di follicolina a conigli, senza per altro ottenere risultati positivi.

Vito ha ripreso lo studio dell'argomento, ed ha ricercato il comportamento della follicolina urinaria in cinque donne d'età tra i 38 e i 40 anni, di cui quattro affette da glaucoma irritativo cronico, ed una da una forma infiammatoria acuta. Per le prove, l'autore ha inoculato in ratte adulte castrate urina di donna, nella dose di 4 cc. in otto volte durante due giorni, ma i risultati furono negativi, non avendo trovato nell'esame dello striscio vaginale i segni dell'avvenuto estro.

Lo studio dei rapporti causali tra glaucoma femminile e ormone follicolare, quale espressione della funzionalità ovarica, è stato recentemente continuato da Grosz. L'autore però ha inteso condurre le sue ricerche nel senso d'indagare se tra le cause dell'affezione oculare, esistesse, anziché un aumento della follicolina ammesso da Dolfuss, una diminuita eliminazione di questo ormone, secondo le note osservazioni di Imre, cioè dell'insorgenza del glaucoma in donne dopo la castrazione chirurgica o da raggi X, e della frequenza di disturbi mestruali in soggetti affetti da glaucoma ecc. L'autore ha preso in esame 13 donne sofferenti di glaucoma a tipo cronico e infiammatorio acuto, in età variabile tra i 19 e i 50 anni, di cui solamente una in menopausa, titolandone la follicolina urinaria con il metodo dell'inoculazione dell'estratto ormonico a ratte castrate, e lettura dello striscio vaginale. In nove casi i valori della follicolina eliminata, non hanno raggiunto le 10 U.I., mentre negli altri quattro la cifra è stata di appena 20 U.I. per litro. Tali valori danno, secondo l'autore, un sicuro indice di diminuita attività ovarica, dimostrando ad ogni modo, come nelle forme giovanili di glaucoma, esista senza dubbio, una fortissima diminuzione della follicolina nel sangue, documentata dalla scarsa quantità ritrovata nelle urine. Questi accertamenti hanno trovato conferma anche da parte di Rotth ed Ember, i quali, nelle urine di una donna glaucomatosa non ancora in menopausa, esaminate una settimana prima della comparsa della mestruazione, hanno titolato una quantità di ormone relativamente bassa, compresa cioè tra 20 e 60 U.I. per litro.



Come si vede, elementi concreti che dimostrino oggi una precisa correlazione tra il glaucoma e lo squilibrio nel metabolismo delle sostanze estrogene, sono scarsi, e tra loro contraddittori, ma tuttavia non privi di grande interesse. In considerazione della scarsità delle nostre conoscenze in questo problema, abbiamo creduto interessante continuare queste indagini, allo scopo di definire con maggiore certezza se nel decorso del glaucoma esiste in realtà un aumento, o una diminuzione delle sostanze ormoniche a potere estrogeno, e se tali variazioni possano essere messe in rapporto con il problema etiologico del glaucoma stesso. Abbiamo preso pertanto in esame alcuni soggetti maschili e femminili affetti da glaucoma infiammatorio cronico riacutizzato, o a decorso cronico semplice, ricercando il contenuto di follicolina urinaria, con l'usuale modalità dell'inoculazione all'animale di prova dell'estratto ormonico, e successiva lettura dello striscio vaginale. Nelle donne il prelevamento delle urine per l'esame è stato fatto, nelle forme infiammatorie acute nel momento dell'acme accessuale, e in quelle croniche verso il 15° giorno dopo l'ultima mestruazione, epoca nella quale, com'è noto, pare si abbia la più forte eliminazione di follicolina. Anche per i soggetti maschili il prelevamento delle urine è stato fatto, trattandosi di forme infiammatorie, nei giorni dell'accesso acuto.

★ ★

Per l'estrazione della follicolina dalle urine esistono metodi diversi, ma tutti in sostanza basati sul fatto che tale sostanza si trova nell'urina stessa sotto forma di glucuronato o solfato, insolubili nella benzina, cloroformio, ecc., e pertanto estraibili a mezzo di tale sostanza. Abbiamo fatto uso del metodo di Simonnet, che se non permette una esatta dimostrazione delle singole sostanze estrogene, è capace però di svelare la presenza del potere estrogeno globale contenuto nelle urine, il che è sufficiente per le presenti ricerche, secondo la seguente tecnica:

Un litro di urina è portata a pH<sub>3</sub> mediante aggiunta di acido cloridrico, quindi concentrata ad un decimo del suo volume con ebollizione, e poi sottoposta ad idrolisi in acido cloridrico N/10 per 10 minuti. L'urina così trattata viene raffreddata sotto acqua corrente, e poi mescolata per tre, quattro volte in un imbuto separatore con pari volume di etere etilico. Gli estratti eteri vengono riuniti e disidratati, lasciandoli 24 ore in un essiccatoio in presenza di cloruro di calcio. L'estratto viene poi evaporato a bagno-maria, ed il residuo secco viene sciolto in una opportuna quantità di olio di ulivo o di sesamo sterilizzato. La miscelanza così ottenuta è pronta per l'uso e si conserva a lungo.

Dopo la preparazione dell'estratto degli estrogeni, si procede la preparazione dell'animale da esperimento, usando come al solito ratte adulte che vengono castrate per via dorsale. Dopo attesa di 4, 5 settimane dall'intervento, si pratica all'animale qualche striscio vaginale di prova per poter escludere con certezza il persistere di cicli estrali, che rivelerebbero l'incompletezza della castrazione. Se questa è stata completa, in tal periodo l'esame microscopico dello striscio deve dimostrare solamente una certa quantità di muco, qualche cellula epiteliale, e leucociti. Accertata in tal maniera l'effettività della castrazione, prima di procedere per via biologica al dosaggio dell'ormone estrogeno, è opportuno ancora premettere delle prove per saggiare, attraverso una provocazione dell'estro stesso, la recettività dell'animale all'azione stimolante di sostanze estrogene. Per tale scopo ci siamo serviti di un preparato sintetico di follicolina l'Unden Bayer, inoculando ogni volta una U.I. di ormone. Di tali iniezioni ne abbiamo praticate tre per ogni animale, una il primo giorno, un'altra il secondo, ed una terza il quarto, e dopo attesa di 48 ore abbiamo proceduto all'esame dello striscio vaginale.



Sugli animali recettivi è possibile allora praticare la prova biogica della ricerca quantitativa delle sostanze estrogene. Anche in quest'ultimo caso è bene attendere ancora qualche giorno prima di procedere all'iniezione di soluzione oleose contenenti gli estrogeni. Per la titolazione in U.R. di quest'ultimi occorre, com'è noto, determinare con la massima esattezza per ogni campione di soluzione contenente gli estrogeni, quale sia la minima quantità che inoculata all'animale in più riprese è capace di provocare la comparsa dell'estro, quantità che, come sappiamo corrisponde ad una U.R. di ormone estrogeno. La prova va ogni volta praticata facendo iniezioni di soluzione oleose a diluizione sempre maggiore, fino a quella massima che non dà più risultato positivo, nel senso della comparsa dell'estro. Le iniezioni di 1 cc. al massimo sono state ripetute per tre giorni consecutivi, e dopo 24 ore dell'ultima si procedeva alla lettura dello striscio. Accertato in tal maniera quale è la quantità minima di soluzione capace di far comparire l'estro, tenendo conto che nella soluzione oleosa erano contenuti tutti gli estrogeni di un litro di urina, è possibile con facilità stabilire quante U.R. sono in quest'ultima contenute. Nella seguente tabella sono riassuntivamente esposti i risultati delle ricerche.

N.	sex	età	DIAGNOSI	Osservazioni	U. R. di follicolina per litro
1	F.	42	Glaucoma inf. acuto O. S. . . . .	—	60
2	F.	58	Glaucoma inf. acuto O. D. . . . . Glaucoma cronico sempl. O. S. . . . .	menopausa da 14 anni	—
3	F.	62	Glaucoma inf. acuto O. D. . . . .	menopausa da 17 anni	—
4	F.	52	Glaucoma inf. acuto O. D. . . . .	menopausa da 9 anni	10
5	F.	52	Glaucoma inf. acuto O. D. . . . .	menopausa da 8 anni	—
6	F.	41	Glaucoma cronico semp. O. O. . . . .	Castrazione chirurgica	—
7	F.	42	Glaucoma cronico semp. O. S. . . . . Anoftalmo chirurgico O. D. . . . .	—	40
8	F.	42	Glaucoma assoluto O. D. . . . . Glaucoma cronico semp. O. S. . . . .	Inizio menopausa	20
9	F.	38	Glaucoma cronico semp. O. O. . . . .	—	—
10	F.	40	Glaucoma cronico semp. O. D. . . . . Glaucoma prodromico O. S. . . . .	—	50
11	M.	56	Glaucoma inf. acuto O. D. . . . .	—	—
12	M.	69	Glaucoma inf. acuto O. D. . . . .	—	—
13	M.	50	Glaucoma inf. acuto O. S. . . . . Irritativo cronico O. D. . . . .	—	5
14	M.	68	Glaucoma inf. acuto O. D. . . . .	—	—
15	M.	52	Glaucoma inf. acuto O. D. . . . .	—	—



Dall'analisi dei risultati ottenuti in queste ricerche è possibile trarre alcune considerazioni. Prendendo dapprima in esame i cinque soggetti femminili, con glaucoma infiammatorio acuto, si nota che solamente in due di essi il reperto di follicolina nell'urina è stato positivo, mentre negli altri tre la quantità di ormone era così scarsa che il contenuto di questi in un litro, non ha determinato la comparsa dell'estro. Questi dati ci fanno naturalmente escludere come durante il periodo acuto di glaucomi che decorrono cronicamente, o per lo meno in coincidenza di tali attacchi, non esistono forti scariche urinarie di follicolina, che dovrebbero significare un aumento, sia pure transitorio, della follicolina ematica. Nei tre casi dove la ricerca delle urine non ha accertato la presenza di follicolina, la negatività di questo reperto non può sorprendere tenendo presente che i soggetti erano già da qualche anno in menopausa, ed essendo ormai noto che, dopo l'involutione delle gonadi, la follicolina urinaria scompare quasi del tutto, od è talora presente in piccole quantità per altra origine, come ad esempio è stato ritrovato nel caso n. 4.

Nel caso n. 1 riguardante una donna di anni 41, non ancora in menopausa, le urine prelevate durante l'attacco acuto, il sedicesimo giorno dopo l'ultima mestruazione, dettero una quantità di follicolina di 60 U. R. Tale cifra tuttavia modesta se si tien conto ch'essa corrisponde al periodo del ciclo mestruale dove l'eliminazione ormonica pare sia massima.

Anche nei riguardi delle forme a tipo cronico semplice le ricerche hanno dimostrato nel complesso un'eliminazione urinaria di follicolina notevolmente scarsa, e in due casi negativa. Nel n. 6, si trattava di una donna di 41 anni, che circa due anni addietro era stata sottoposta ad ovariectomia bilaterale operatoria e per la quale la ricerca della follicolina urinaria ha dato esito negativo. Nel caso n. 7 riguardante una donna di anni 42 non ancora in menopausa, nelle urine prelevate tredici giorni dopo l'ultima mestruazione, furono trovate 40 U. R., di follicolina. Nel n. 8, di anni 42 all'inizio di menopausa, dacchè l'ultima mestruazione era stata preceduta da una mancanza di circa due mesi, nelle urine del sedicesimo giorno del ciclo mestruale si trovarono soltanto 20 U. R. di follicolina. Nella osservazione n. 9, di anni 39, ancora regolarmente mestruata, non è stata ritrovata follicolina nelle urine prelevate il diciottesimo giorno del ciclo, ed infine nel n. 10, soggetto non ancora in menopausa di anni 41 sono invece state ritrovate 50 U. R. di follicolina nelle urine del quattordicesimo giorno del ciclo.

Per le forme di glaucoma a tipo cronico semplice, il fatto della scarsità od assenza di sostanze estrogene eliminate per l'urina, mi pare che possa orientarci con certezza verso l'esistenza di una diminuita funzionalità ovarica concomitante al decorrere della forma oculare. Quesà supposizione è avvalorata dal fatto ormai accertato, che il quantitativo di follicolina urinaria, oscilla com'è noto tra le 50 e le 200 U. R., che la massima eliminazione si ha verso il 15° giorno del ciclo, e che il prelevamento nelle urine per le presenti ricerche è stato eseguito in tale epoca. Ad ogni modo pur, tenendo presente la diversità dei valori fisiologici della follicolina, in rapporto alla modalità tecnica dell'esame o alla differente recettività degli ani-



mali dà prova, il solo fatto, che in taluno dei soggetti esaminati la follicolina sia così scarsa, e precisamente meno di 1 U. R. per litro, certamente dimostra una diminuita e cessata eliminazione di sostanze estrogene, contemporanea al manifestarsi dell'ipertensione oculare.

Analoghi risultati sono stati ottenuti dalle indagini pratiche nei cinque soggetti, maschili affetti da glaucoma infiammatorio acuto, e nei quali tranne uno (n. 13) nelle cui urine è stata accertata una quantità scarsissima di follicolina, cioè di 5 U. R., negli altri quattro, la ricerca ha dato esito completamente negativo.

In sostanza ci risulterebbe come taluni casi di glaucoma, sia maschili che femminili, siano accompagnati da una notevole diminuzione, nonché in qualche caso da assenza di eliminazione urinaria di estrogeni, titolabili col metodo biologico usato in queste ricerche. Questo dato trova logico sostegno nel fatto che è più ammissibile, in tesi generale, l'ipotesi che nel glaucoma si abbia in realtà una diminuzione della follicolina, anziché un suo aumento. Difatti la comune osservazione clinica della maggiore frequenza del glaucoma in epoche della vita in cui è notoriamente accertata una diminuzione dell'ormone follicolare, cioè la menopausa e l'età avanzata, parlano in favore della suddetta ipotesi. Ma a parte le cause della diminuzione della follicolina, che si sono tutt'ora poco conosciute nei riguardi dei soggetti giovanili, va tenuto conto che una presunta e diretta azione congestionante di questo ormone sull'occhio, o comunque dannosa nel senso di un aumento di tensione, è oggi tutt'altro che dimostrata. Le ricerche sperimentali di Dolfuss, e quelle recenti di Müller-Hennig e Theodor eseguite mediante l'inoculazione ai conigli di proginon, non hanno dato risultati positivi in tal senso, e del resto l'eccezionale rarità dell'insorgenza del glaucoma durante la gravidanza, epoca nella quale si ha la massima produzione di follicolina, convalida la predetta supposizione.

Se nel glaucoma esiste, come è confermato anche dalle ricerche di Grosz, una diminuzione della follicolina, è interessante vedere come tale squilibrio ormonico possa collegarsi con la sintomatologia oculare. Non sembra logico a questo proposito, mettere in rapporto l'ipertensione oculare solamente con la scarsità o l'assenza della follicolina, intesa come fenomeno clinico isolato, perchè, pur ricordando che tra le svariate proprietà fisiologiche estragenitali della follicolina, una delle più notevoli sia quella vasodilatatrice dei distretti cerebrali e cutaneo ecc., una diminuzione di tale azione non porta certamente alcuna spiegazione nella patogenesi del glaucoma stesso.

Per una chiarificazione del problema un'ipotesi che si può avanzare in questo caso, sarebbe quella che una diminuzione del tasso follicolinico comporterebbe, come di frequente avviene, un aumento dell'attività preipofisaria.

Sappiamo che tale attività è ritmicamente regolata appunto dal tasso follicolinico, per cui la bassa concentrazione dell'ormone estrogeno, induce una eccessiva secrezione di Prolan A, cui sono legati molti fenomeni d'insufficienza ovarica, come ipertensione generalizzata, vampi di calore ecc. Si potrebbe supporre che questa ipersaturazione di Prolan A, attraverso i conse-



guenti disturbi circolatori, indurrebbe un aumento della tensione oculare negli individui con particolari condizioni anatomico-funzionali predisponenti dell'occhio. Queste considerazioni potrebbero avere un certo valore anche nei riguardi del glaucoma maschile, e difatti anche nell'uomo al periodo d'involuzione dell'attività sessuale, segue una squilibrio prolanico che estrinsecandosi in età più avanzata, e senza le tipiche manifestazioni del climaterio femminile, comporta tuttavia una serie di disturbi psichici e circolatori, cui potrebbe non restare completamente estraneo il fenomeno morboso dell'ipertensione oculare. Il problema, certamente complesso, merita senza dubbio di essere approfondito, perchè una sua opportuna chiarificazione porterebbe realmente un importante contributo alla conoscenza della patogenesi del glaucoma.

#### RIASSUNTO.

Gli AA. illustrano brevemente le più importanti proprietà della follicolina, e delle altre sostanze estrogene maschili e femminili, e dopo una rassegna sulle attuali conoscenze dei rapporti tra dette sostanze, e la patogenesi del glaucoma, espongono i risultati delle proprie ricerche condotte in un gruppo di dieci donne e cinque uomini affetti da glaucoma, ed eseguite titolando la follicolina urinaria con tecnica dell'inoculazione dell'estratto ormonico di urina in ratte adulte ovariectomizzate, ed esame dello striscio vaginale. Secondo le presenti ricerche risulterebbe che nel glaucoma tanto maschile che femminile si avrebbe o assenza di follicolina, o scarsa quantità di questo ormone con valori compresi tra 5 e 60 U. I per litro. Gli AA. ritengono in proposito, come tra le cause del processo ipertensivo non possa considerarsi unicamente il fenomeno dell'ipofollicolinuria, ma anche quello dell'aumento del Prolan A che consegue alla diminuzione o cessazione dell'attività ovarica o testicolare.

#### BIBLIOGRAFIA.

- ALLEN e DOISY I. Amer. Med. Ass., 81, 819, 1923.  
 ANTOGNETTI e GERIOLA. Semeiologia ormonica, Ed. Pozzi, 1936.  
 BROUHA e SIMONNET. Comp. Rend. Soc. Biol., 99, 41, 1928.  
 BORSETTI. Atti Soc. It. Ost. e Gin., 1938, Suppl. IV.  
 COHEN e MARRIAN. Biochem. Journ., 28, 1063, 1934.  
 COUBRIER. Comp. Rend. Soc. Biol., 117, 1017, 1934.  
 CSAPODY. Zbl. Oph., 11926.  
 CUCCHIA. Ann. di Ottalm., 1927.  
 DOLFUS e SEGUY. Bull. Soc. d'Opht. de Paris, 299, 1936.  
 DOLFUS, ROUHER e MARECHAL. Bull. Soc. d'Opht. de Paris, 2, 562, 1937.  
 DUBOIS. Ann. d'Ocul., 172, 142, 1935.  
 DINGEMANSE, LAQUEUR e MULBOCK. Nature, 141, 927, 1938.  
 FRANCESCHETTI e SCHIALEPPI. Dtsch. Med. Wochschr., 529, 1940.  
 GROSZ. Szemeszet., 1, 24, 1941.  
 HERTEL. Klin. Mon. Aug., p. 359, 1913.  
 IMRE. Orvoskepzés, 1936.  
 Id. XV Conc. Ophth. Egipte, 138, 1937.  
 KRASSO. Zeit. für. Augen., p. 162, giugno 1929.  
 LAGRANGE. Bull. Soc. d'Opht. de Paris, 179, 1932.



- LATTE. Scw. Med. Wochschr., II, 1123, 1939.  
LARSEN. Bibl. Laeg., 126, 318-322, 1934.  
LEMOINE. Arch. of Ophth., 19, 184, 1938.  
MAGGIORE. Segni e Sintomi Oculari nella Diagnostica. Medica, Ed. Pozzi, 1934.  
MAINO e FRATTINI. Boll. Biol. Sperim., 5, 1065, 1930.  
MARRIAN. Biochem. Journ., 24, 435 e 1021, 1930.  
MUHLBOCK. Endocrin. Gynech. si Obstetr., 4, 197, 1940.  
MÜLLER-HENNING e THEODOR. Greifswald. Diss., 18, S., 1940.  
NAROG. Polska. Gaz. Lek., 1929.  
NEUMARCK. Klin. Mon. Aug., 101, 438, 1938.  
PAESOW. Arch. f. Augen., p. 103, 1930.  
PATRONO. Riforma Medica, 36, 1940.  
PLIQUE. Bull. Opht. de Paris, 1929.  
ROTH e EMBER. Cit. da Grosz.  
ROSSI. Arch. di Ottal., p. 33, 1932.  
Id. Congresso di Amsterdam, 1929.  
SIMONNET. La folliculine. Doin, Parigi, 1938.  
SMITH G., SMITH OW. e PINCUS. Amer. Journ. Phys., 121, 98, 1938.  
SANNICANDRO. Rinascenza Medica, 15, 1936.  
VITO. Atti Soc. Oft. Ital., 699, 1937.  
WESSELY. Arch. f. Aug., 1921.  
ZONDECK. Nature, 1, 209, 1934.  
Id. Cit. da ANTOGNETTI e GERIOLA.
-



## III.

ISTITUTO « C. FORLANINI »

CLINICA DELLA TUBERCOLOSI E DELLE MALATTIE DELL'APPARATO RESPIRATORIO  
IN ROMA**Pleurite pneumotoracica e pressioni endopleuriche.**

Dott. RAFFAELE BORTOLOTTI, primario

Tra le complicazioni del pneumotorace artificiale la più frequente è senza dubbio quella della pleurite essudativa: i vari autori danno percentuali che vanno dal 30 % al 78 % (Bertolini 30 %; Niederhausern 35 %; Poggio 31 %; Bacmeister 38 %; Zink 32 %; Lurà 40 %; Alessandri 43 %; Jacquero, Weiss, Fava, Brauer, Splenger, Murault, Tidestrom, Peters-Wollers, Rossel, Ghibellini 50 %; Malan 52 %; Saugmann 56 %; Loschi 62 %; Dumarest e Murard 70 %; Ford 70 %; Baer 77 %; Deist 78 %).

Tale notevole differenza è dovuta oltre che alla tecnica più o meno corretta, anche al fatto che mentre alcuni considerano solo le pleuriti con versamento abbondante, limpido, con febbre e sintomi generali, altri vi includono anche i versamenti appena apprezzabili e quelli purulenti: di rado si prendono in considerazione la natura, lo stato e l'estensione delle lesioni polmonari che, come vedremo, hanno una certa importanza nella frequenza delle pleuriti stesse.

Alcuni autori avrebbero trovato in seguito alle pleuriti, un benefico effetto sul decorso della tbc., con miglioramento delle condizioni cliniche e generali, scomparsa della febbre e dell'espettorato fino all'elisione di caverne che, pur senza aderenze apprezzabili, prima non era stato in nessun modo possibile collassare. A tale proposito in qualche raro caso si riterrebbe opportuno provarle iniettando in pleura sostanze irritanti (Zorzoli).

Talvolta, al contrario, la pleurite non è che una manifestazione del processo tubercolare che tende a invadere non solo la pleura, ma anche altre zone del polmone o altri organi a distanza: in questi casi la pleurite non è che il primo episodio di una nuova localizzazione dell'infezione tubercolare con prognosi nettamente infausta.

Oggi però con il miglioramento della tecnica e della condotta del pnt. la percentuale di tali complicazioni tende a diminuire notevolmente.

Esclusi quei versamenti pleurici lievi e fugaci senza sintomatologia generale e forse causati solo dall'azione meccanica del gas introdotto o da fattori allergici, tutti gli altri vanno considerati come una diffusione del processo tubercolare.



La ricerca del bacillo di Koch nell'essudato è assai spesso negativa, ma l'inoculazione in cavia o la semina in adatti terreni di coltura, danno quasi sempre risultato positivo. Alcuni autori ritengono che fattori secondari sarebbero il traumatismo subito ad ogni introduzione di gas, il raffreddamento della pleura, le cause perfrigeranti esterne, gli strapazzi fisici ed infine la presenza di aderenze.

A tale proposito, e circa l'opportunità o meno di intervenire con la Jacobaeus in casi di pleurite in atto, l'esame toracoscopico ha dimostrato qualche volta la presenza di processi flogistici della pleura proprio in corrispondenza delle aderenze pleuriche stesse e da esse mantenuti, tanto che dopo l'intervento si aveva la guarigione delle pleuriti stesse, contrariamente all'opinione comune che durante una pleurite in atto non è opportuno intervenire con la Jacobaeus.

Secondo alcuni, la causa più frequente sarebbe l'uso di forti pressioni positive endopleuriche, ma come vedremo e come da tempo sostiene il professor Morelli, ciò in pratica non si verifica, purchè la tecnica sia accurata ed esatta.

Dobbiamo pure ricordare che la pleurite insorge più frequentemente nei primi sei mesi di cura, quando la pleura non si è ancora adattata al trauma meccanico dell'introduzione del gas, o quando il processo polmonare non è ancora perfettamente stabilizzato e qualche focolaio sottopleurico è ancora in evoluzione.

Il Parodi con successive aspirazioni ed introduzioni del gas di un pneumotorace, avrebbe trovato che variano le pressioni endopleuriche e aumenta di solito il collasso polmonare: ciò è dovuto in parte al riscaldamento del gas iniettato in pleura ed in parte alla reazione polmonare di natura neuro-riflessa.

Per evitare il danno prodotto da questa variazione di temperatura, vari fisiologi tra cui il Cantani, hanno proposto di praticare rifornimenti con aria riscaldata a 37°-38°, ma in pratica tale precauzione non è necessaria neppure in inverno, quando si esegua il pneumotorace in ambiente riscaldato a 18°-20°.

Bard nella patogenesi di tali pleuriti chiamava in causa delle piccole perforazioni polmonari: alcune ricerche eseguite all'Istituto Forlanini introducendo sostanze coloranti (bleu di Metilene) o sostanze leggermente irritanti la mucosa bronchiale (a base di cloro) nella pleura di portatori di idropnt. non avrebbero mai dimostrato la comparsa del colore nell'escreato o l'insorgenza della tosse stizzosa dopo l'introduzione delle suddette sostanze: secondo il prof. Morelli alla presenza di minime fistole polmonari si deve invece lo sviluppo di empiemi o di gravi pleuriti che rapidamente passano, malgrado il più opportuno trattamento, allo stato di empiemi. Per le semplici pleuriti basterà pensare alle strette relazioni che intercorrono fra circolazione linfoematica polmonare e pleurica, per rendersi conto di quanto sia facile il passaggio del bacillo di Koch dal polmone ai foglietti pleurici, senza una vera e propria soluzione di continuo.

Il passaggio dei germi dal polmone alla pleura può anche essere facilitato da una tecnica difettosa: occorre soprattutto evitare che specie nella prima introduzione l'ago penetri nel polmone, giacchè nel momento in cui



viene ritirato alla ricerca delle oscillazioni endopleuriche, porta con sè dei germi che producono una tubercolosi pleurica a carattere nettamente essudativo.

Tale eventualità è tanto più probabile quando l'ago è penetrato in una zona di polmone malata.

Da ciò l'opportunità di pungere in un punto in cui presumibilmente non affiorano processi tubercolari.

Perciò ci sarà molto utile l'esame radiografico, eventualmente anche in varie proiezioni, e un esame clinico attento che con la percussione leggera ed esatta ci indichi le zone di mobilità dove più difficilmente è indovata la lesione e con l'ascoltazione ci precisi e confermi la localizzazione dei fenomeni patologici.

Dirò inoltre, per la scelta dell'ago da usare, che mentre l'ago chiuso con mandrino entra sempre alla cieca e spesso punge il polmone, con l'ago aperto si ha l'immediata visione di quando si entra in pleura. Perciò è più rara la scarificazione della pleura viscerale, in quanto si lascia subito entrare aria appena l'ago è penetrato nello spazio pleurico virtuale: l'ago senza mandrino entra in polmone solo quando è ostruito, quello con mandrino, quasi sempre.

Tutt'al più si potrà usare l'ago con mandrino solo per il percorso del sottocutaneo e togliere il mandrino quando si è presumibilmente in prossimità della pleura. Del resto usando l'avvertenza di stirare la pelle alla prima introduzione, si evita quasi sempre l'otturazione dell'ago già pervio. Meglio usare un ago sottile senza mandrino, che, anche se penetra nel polmone, produce meno danno, che uno grosso con stiletto che entra alla cieca.

Altra avvertenza è di tenere l'ago perpendicolare in modo che al momento dell'estrazione sia più difficile la scarificazione della pleura, e che sia non rigidamente ma appena sorretto in modo che in caso di puntura del polmone, ne accompagni i movimenti senza che questo si laceri passando contro l'ago fisso.

D'altro canto l'occasionale puntura del polmone nella prima introduzione, è tanto più facile quando l'esistenza di numerose aderenze ci costringe a molteplici punture per la ricerca di una zona di pervietà pleurica. Spesso si assiste alla produzione in un pneumotorace spontaneo in questo caso utile, poichè al secondo tentativo fatto dopo un giorno si trova già una discreta quantità di gas nella pleura, tanto che ad arte in caso di sinfisi si consiglia pungere con prudenza la superficie toracica in diversi punti per provocare un pneumotorace spontaneo limitato. La puntura del polmone è da prendere in considerazione non solo nelle prime introduzioni, dove, essendo le due pleure a contatto, è facilissima, ma anche nei rifornimenti, dove talvolta per varie cause ci si trova davanti ad una inattesa riespansione del polmone che in tal modo può essere facilmente lesa.

In tal caso sarà tanto più facile, qualora venga punto il polmone, lo sviluppo di una pleurite se già esiste un benchè minimo versamento, dove i germi caduti nella pleura trovano un adattissimo terreno di cultura, mentre più difficile è il loro arricchimento e la loro moltiplicazione a pleura integra.

Inoltre dirò che nella revisione delle cartelle cliniche ho notato una



maggior frequenza di pleuriti laddove esistono aderenze più o meno numerose e vaste, indipendentemente dalle pressioni attuate. Al contrario, laddove la superficie polmonare fin dalle prime introduzioni si distacca agevolmente dalla parete, la complicazione pleurica appare assai meno frequente. Altra circostanza che favorisce la produzione di un versamento è il distacco totale della base del polmone dal diaframma. Per quanto riguarda le aderenze esiste una notevole differenza tra quelle vecchie, fibrose, più resistenti all'ipertensione, dove la pleurite è rarissima, e quelle recenti più lasse più facilmente distaccabili, in cui la più facile rottura produce assai spesso pleurite; il distacco dell'aderenza neo formata porta il fenomeno irritativo come quello doloroso.

Dal punto di vista clinico ed evolutivo prendiamo in esame i principali tipi di pleurite pneumo-toracica:

1) Versamenti benigni torpidi e silenziosi. Sono caratterizzati dalla presenza di piccole quantità di essudato sieroso non coagulabile. Essi dipendono generalmente dal trauma delle punture pleuriche o dalla semplice presenza del gas in cavità; si riassorbono senza traccia e non si accompagnano sintomi generali di qualche rilievo, assai sovente senza febbre.

Questi versamenti difficilmente si diagnosticano senza l'esame radiologico: perciò Kienberg li chiama *versamenti radiologici*. Neppure con la percussione più accurata eseguita nei vari decubiti, si riesce talora a metterli in evidenza e spesso, se a destra, si è tratti in inganno da un apparente notevole spostabilità passiva del fegato. Talvolta si ode un leggero respiro bronchiale a timbro metallico mentre non è raro il reperto di rantoli basali controlaterali dovuti probabilmente a congestione.

Tale reperto, illustrato da Dumarest, trova conferma anche in osservazioni di altri autori.

La comparsa di questi versamenti, detti pure idiopatici, può coincidere nelle donne con la ricorrenza mestruale.

2) Pleuriti tubercolari vere e proprie, di cui si possono distinguere due forme principali:

a) Pleuriti febbrili con versamento sierofibrinoso più o meno abbondante, ad inizio talvolta subdolo con lievi dolori toracici, difficoltà di respiro, modica febbre, talaltra ad inizio acuto con forti dolori, vomito, irradiazioni dolorose all'addome ecc. ecc.

Tali sintomi diminuiscono e dileguano in genere in 15-20-30 giorni ed il versamento, trattato con opportune pneumotoracentesi, tende sempre meno a riprodursi finchè scompare del tutto o si limita a quantità trascurabili.

Talvolta conviene, in caso di aderenza pleurica lasciare per un certo tempo il versamento stesso in situ, sfruttandone così l'azione ipertensiva (Morelli). Ancor più nelle lobiti dei lobi inferiori la pleurite è utile perchè alla pressione dell'aria si aggiunge la pressione idrostatica proprio sulla zona affetta. Tale pressione naturalmente è differente secondo la posizione che assume il malato: per esempio in decubito laterale la pressione idrosta-



tica non agisce più sul polmone ma sul mediastino o nel caso opposto sulla parete toracica.

Spesso il primo segno della pleurite è un notevole aumento della pressione manometrica, assai di rado dovuta a sinfisi progrediente.

Più difficilmente apprezzabili clinicamente, sono le pleuriti saccate: la sorveglianza radiologica frequente, indispensabile in qualunque pneumotorace, le svela facilmente con la nota immagine a nido di rondine.

b) Pleuriti febbrili a grande versamento recidivante che diviene successivamente purulento: la trasformazione del liquido si compie per lo più subdolamente senza disturbi degni di rilievo, mentre la febbre e i sintomi generali cadono rapidamente. Per tale ragione queste forme prendono anche il nome di ascesso freddo cronico della pleura. In tal caso il liquido è molto ricco di bacilli di Koch.

Le frequenti pneumotoracentesi con lavaggio riescono in genere ad aver ragione di queste forme in cui si svolge un processo di pachipleurite iperplastica che si estende anche al foglietto viscerale, irrigidisce la cavità pneumotoracica ed in cui, quando viene abbandonato il pnt. si costituisce un vero fibrotorace con notevole danno funzionale.

In altri casi più rari, non si riesce ad ottenere alcuna modificazione dell'essudato che diviene sempre più denso e purulento e spesse volte si inquina con altri germi.

3) Pleuriti febbrili purulente fin dall'inizio (empiemi tbc. o pio-toraci tbc. primari). In questi casi si ha comparsa di essudato purulento sin dall'inizio, il quadro generale è grave e la febbre persistente.

Qui occorre quasi sempre chiamare in causa la presenza di piccole fistole polmonari che in primo tempo difficilmente si riesce a dimostrare e solo secondariamente svelano la loro presenza con l'impossibilità di praticare detensione o ipertensione della cavità pleurica o con il passaggio nel polmone di sostanze introdotte con liquido di lavaggio (clorosol, bleu di metilene, ecc.).

In questi casi se la tecnica dei lavaggi non è accurata (puntura alta presso al bordo dell'ottusità, decubito controlaterale subito dopo l'intervento, lavaggio dell'ago al momento di toglierlo) si hanno facilmente fistole parietali che complicano ancora di più il grave processo.

L'inquinamento dell'essudato, accompagnato da febbre alta persistente, talvolta può essere domato solo con toracotomia e l'applicazione della clepsidra e dell'apparecchio ideato dal prof. Morelli che permette il lavaggio in compressione o in detensione secondo la necessità del caso.

Assai sovente in questi infermi si ha con tale trattamento oltre alla disintossicazione e alla caduta della temperatura, la chiusura di piccole fistole polmonari e la guarigione definitiva dell'empiema stesso. In altri casi, quando la fistola è ampia, a stampo, malgrado tutto, il processo pleuro-polmonare si aggrava progressivamente fino all'obitus.

Pertanto ho voluto prendere in esame la frequenza delle pleuriti in corso di pnt. in rapporto alle pressioni endopleuriche.

È noto come alcuni attribuiscono ai pnt. ipertensivi la responsabilità dell'insorgenza delle pleuriti, mentre il prof. Morelli nega ogni influenza a



tale condotta del pnt. nel determinare i versamenti pleurici che sono da attribuirsi invece o a difetti di tecnica, come precedentemente ho esposto o a diffusione spontanea del processo alla pleura.

Del resto le fistole così spesso causa di pleurite sono più facilmente guarite da ipertensione: ecco perchè la pressione positiva che tende a guarire le fistole previene piuttosto che favorire la pleurite stessa.

D'altro canto anche nel cosiddetto pnt. ipotensivo si hanno assai spesso momenti di ipertensione durante i colpi di tosse mentre nel pnt. ipertensivo la iperpressione è mantenuta costante anche nello stato inspiratorio.

I pnt. presi in considerazione sono quelli che sono passati nel nostro Istituto in tre anni, senza alcuna eliminazione a priori, e assommano a 1234 di cui 514 praticati in uomini e 720 praticati in donne.

Li ho raggruppati secondo la varia forma clinica che aveva determinato la istituzione del pnt., in base alla seguente distinzione:

1) Forme prevalentemente essudative (infiltrati tisiogeni, lobiti, broncopolmoniti, ecc.).

2) Forme prevalentemente produttive (TBC micronodulare, TBC miliare, tisi cirrotica, ecc. ecc.).

3) Forme di TBC in stato avanzato (ulcero-caseosa, fibroulcerativa, fibro-caseosa, ecc.).

4) Forme TBC che all'atto di ingresso nel nostro Istituto erano già in trattamento pneumotoracico.

Infine ho raccolto in un piccolo gruppo i casi di tbc. primaria piunti già in cura di pnt., che non presentavano particolari possibilità di studio per lo scarso numero, ma la cui eventuale eliminazione avrebbe consentito il sospetto di arbitrarie limitazioni.

Ho anche proceduto alla distinzione per sesso e secondo il periodo di età dei vari malati.

Infine i portatori di pnt. sono stati divisi in due grandi gruppi: quelli con pnt. monolaterali e quelli con pnt. bilaterali, sempre osservando tutte le distinzioni precedentemente esposte.

In ultimo dirò che per pleuriti, ho inteso solamente quelle che ho descritte nel secondo gruppo, cioè quelle con dolore toracico, comparsa di elevazione termica ed insorgenza di copioso versamento tale da richiedere trattamento di pneumotoracentesi.

\*  
\*\*

Nel nostro Istituto su 1234 pnt. si sono avute 283 pleuriti pari al 22,93 %, percentuale questa assai bassa confrontata con quella degli altri autori, soprattutto se si tiene conto che qui convergono numerosi medici italiani e stranieri per i corsi di perfezionamento.



Per quanto riguarda la frequenza delle pleuriti in rapporto ai due sessi, si sono avuti nei maschi 131 pleuriti su 514 pnt., pari al 24,49 %, mentre sui 720 pnt. praticati nel sesso femminile si sono avute 152 pleuriti pari al 21,11 %.

Si rileva così una maggior frequenza di pleuriti nel sesso maschile in confronto a quello femminile: ciò è spiegabile per il fatto che gli uomini sono meno ligi ai consigli dati dal medico e che cercano di sottrarsi, anche nei primi giorni di costituzione, di pnt alla degenza a letto o a praticare lungo riposo in sdraio.

Si è ricercata anche la diversa frequenza delle pleuriti in rapporto al lato trattato, si è vista una minima accentuazione a destra, per cui si può concludere che praticamente non abbia influenza il lato destro o sinistro.

Se si passa ad esaminare il *comportamento delle pleuriti in rapporto ai vari periodi di età*, che sono stati distinti in quattro grandi gruppi: da 15 a 20 anni, da 20 a 30 anni, da 30 a 40, da 40 in poi, si rileva che nel sesso maschile la frequenza delle pleuriti è maggiore dai 30 anni in sù, mentre le percentuali più basse si hanno in quei pneumotoraci praticati su individui dai 15 ai 20 anni.

Si può osservare che con il progredire degli anni si abbiano in corso di pneumotorace maggiori probabilità di insorgenza di pleuriti. Deve ciò attribuirsi, in linea generale, forse alle condizioni particolari fisiomeccaniche legate all'età (enfisema, minore elasticità polmonare).

Non può darsi altra spiegazione, perchè se si volesse attribuire la frequenza delle pleuriti negli individui di avanzata età al rilievo che predominano in questi le forme tubercolari di vecchia data con fatti aderenziali richiedenti un pneumotorace ipertensivo, non si dovrebbe osservare che la frequenza delle pleuriti nei 166 individui, trattati con pneumotorace a pressioni positive, presenta le percentuali maggiori proprio nei giovani.

Anche nelle donne si rileva un uguale comportamento perchè proprio nel periodo di età dai 30 ai 40 anni si registrano i tassi più elevati.

Questi rilievi osservati su pneumotoraci in individui di ambo i sessi, distinti per periodi di età, presentano la maggior attendibilità dal punto di vista statistico solamente nei periodi che vanno da 15 a 40 anni, perchè nei periodi precedenti o successivi, l'esiguo numero dei trattati può essere oggetto di discussione, le percentuali essendo state rilevate da cifre minime.

In conclusione si può dire che sia nel sesso maschile che in quello femminile, la frequenza delle pleuriti è maggiore dai 30 ai 40 anni e non può essere messa in rapporto allo stato delle pressioni endopleuriche, anche perchè proprio in quelle con pressioni positive si rileva un'accentuazione nei giovani.

Nelle tabelle unite vi sono poi dei gruppi che raccolgono casi di tubercolosi primaria e casi pervenuti nell'Istituto con pneumotorace in atto.

Anche questi non presentano discondanze con quanto è stato riferito.

Si è anche osservata *la frequenza delle pleuriti in rapporto ai vari quadri clinici* presentati alla costituzione del pneumotorace. La divisione dei quadri clinici è stata eseguita a grandi tratti come segue: forme tubercolari prevalentemente essudative; forme tbc. prevalentemente produttive e forme tbc. in stadio avanzato.



## P. N. T. MONOLATERALI

## MASCHI

## Pnt. condotti a pressioni positive

Quadri clinici	N. dei casi	N. dei pnt.	Pleuriti		%	N. dei pnt. senza complicaz.
			D.	S.		
Forme tbc. prev. essudative . . . . .	177	54	11	9	37,04	34
Forme tbc. prev. produttive . . . . .	58	26	2	1	11,54	23
Forme tbc. fibro-ulcero-caseose, ecc.	98	41	5	5	24,39	31
Altre forme tbc. giunte già in cura di pnt.	24	13	3	1	30,77	9
Tbc. primaria (M + F) . . . . .	9	—	—	—	—	—
TOTALI . . . . .	366	134	21	16	27,61	97

## Pnt. condotti a pressioni negative

Forme tbc. prev. essudative . . . . .	177	34	4	5	29,03	25
Forme tbc. prev. produttive . . . . .	58	16	1	4	31,25	11
Forme tbc. fibro-ulcero-caseose, ecc.	98	16	3	1	25,00	12
Altre forme tbc. giunte già in cura di pnt.	24	3	1	—	33,33	2
Tbc. primaria (M + F) . . . . .	7	4	2	—	50,00	2
TOTALI . . . . .	364	70	11	10	30,00	52

## Pnt. condotti a pressioni atmosferiche

Forme tbc. prev. essudative . . . . .	177	92	15	17	34,78	60
Forme tbc. prev. produttive . . . . .	58	16	3	1	25,00	12
Forme tbc. fibro-ulcero-caseose, ecc.	98	41	2	4	14,63	35
Altre forme tbc. giunte già in cura di pnt.	24	8	1	—	12,50	7
Tbc. primaria (M + F) . . . . .	7	3	—	—	—	3
TOTALI . . . . .	364	160	21	22	26,87	117



## P. N. T. MONOLATERALI

## FEMMINE

Pnt. condotti a pressioni positive

Quadri clinici	N. dei casi	N. dei pnt.	Pleuriti		%	N. dei pnt. senza complica z
			D.	S.		
Forme tbc. prev. essudative . . . . .	163	44	5	4	20,45	35
Forme tbc. prev. produttive . . . . .	61	22	3	2	22,73	17
Forme tbc. fibro-ulcero-caseose, ecc.	134	54	5	7	22,22	42
Altre forme tbc. giunte già in cura di pnt.	44	21	1	—	4,76	20
TOTALI . . . . .	402	141	14	13	19,15	114

Pnt. condotti a pressioni negative

Forme tbc. prev. essudative . . . . .	163	37	6	2	21,62	29
Forme tbc. prev. produttive . . . . .	61	16	2	—	12,50	14
Forme tbc. fibro-ulcero-caseose, ecc.	134	34	4	5	26,47	25
Altre forme tbc. giunte già in cura di pnt.	44	9	1	—	11,11	8
TOTALI . . . . .	402	96	13	7	20,13	76

Pnt. condotti a pressioni atmosferiche

Forme tbc. prev. essudative . . . . .	163	82	10	7	20,73	65
Forme tbc. prev. produttive . . . . .	61	23	3	8	47,83	12
Forme tbc. fibro-ulcero-caseose, ecc.	134	46	5	8	28,26	33
Altre forme tbc. giunte già in cura di pnt.	44	14	1	3	28,57	10
TOTALI . . . . .	402	165	19	26	27,27	120



## P. N. T. BILATERALI

## MASCHI

## Pnt. condotti a pressioni positive

Quadri clinici	N. dei casi	N. dei pnt.	Pleuriti		%	N. dei pnt. senza complicaz.	
			D.	S.		D.	S.
Forme tbc. prev. essudative . . . . .	29	10	—	—	—	4	6
Forme tbc. prev. produttive . . . . .	14	5	—	1	20,00	1	3
Forme tbc. fibro-ulcero-caseose, ecc.	27	15	3	2	33,33	6	4
Altre forme tbc. giunte già in cura di pnt.	5	2	—	—	—	1	1
TOTALI . . . . .	75	32	3	3	18,75	12	14

## Pnt. condotti a pressioni negative

Forme tbc. prev. essudative . . . . .	29	22	1	2	13,64	10	9
Forme tbc. prev. produttive . . . . .	14	13	2	1	23,08	5	5
Forme tbc. fibro-ulcero-caseose, ecc.	27	21	3	2	23,81	7	9
Altre forme tbc. giunte già in cura di pnt.	5	6	—	—	—	3	3
TOTALI . . . . .	75	62	6	5	17,74	25	26

## Pnt. condotti a pressioni atmosferiche

Forme tbc. prev. essudative . . . . .	29	26	3	2	19,23	11	10
Forme tbc. prev. produttive . . . . .	14	10	2	1	30,00	4	3
Forme tbc. fibro-ulcero-caseose, ecc.	27	18	2	3	27,78	8	5
Altre forme tbc. giunte già in cura di pnt.	5	2	—	—	—	1	1
TOTALI . . . . .	75	56	7	6	23,21	24	19



## P. N. T. BILATERALI

## FEMMINE

Pnt. condotti a pressioni positive

Quadri clinici	N. dei casi	N. dei pnt.	Pleuriti		%	N. dei pnt. senza complicaz.	
			D.	S.		D.	S.
Forme tbc. prev. essudative . . . . .	57	22	2	2	18,18	9	9
Forme tbc. prev. produttive . . . . .	34	15	—	1	6,67	8	6
Forme tbc. fibro-ulcero-caseose, ecc.	51	26	1	6	26,92	9	10
Altre forme tbc. giunte già in cura di pnt.	17	10	3	—	30,00	2	5
TOTALI . . . . .	159	73	6	9	20,55	28	30

Pnt. condotti a pressioni negative

Forme tbc. prev. essudative . . . . .	57	49	6	8	28,57	17	18
Forme tbc. prev. produttive . . . . .	34	28	1	2	10,71	12	13
Forme tbc. fibro-ulcero-caseose, ecc.	51	41	3	4	17,07	22	12
Altre forme tbc. giunte già in cura di pnt.	17	8	—	1	12,50	4	3
TOTALI . . . . .	159	126	10	15	19,84	55	46

Pnt. condotti a pressioni atmosferiche

Forme tbc. prev. essudative . . . . .	57	43	5	4	20,93	18	16
Forme tbc. prev. produttive . . . . .	34	25	2	—	8,00	11	12
Forme tbc. fibro-ulcero-caseose, ecc.	51	35	4	2	17,14	12	17
Altre forme tbc. giunte già in cura di pnt.	17	16	2	1	18,75	6	7
TOTALI . . . . .	159	119	13	7	16,81	47	52



Ne è risultato che nel sesso maschile le pleuriti sono più frequenti nei portatori di pneumotorace praticato in forme tubercolari essudative, indipendentemente dalle pressioni endopleuriche con le quali veniva condotto il pneumotorace. Invece in quelli affetti da lesioni polmonari bilaterali tali da richiedere l'istituzione di un pneumotorace bilaterale, si è osservato un comportamento del tutto differente. In questi, il maggior numero di pleuriti, è insorto in quelli con forme di tubercolosi in stadio avanzato mentre anche qui non si è rilevata alcuna apprezzabile diversità a seconda delle pressioni endopleuriche praticate nei vari rifornimenti.

Nei pneumotoraci bilaterali risulta così, che la maggior percentuale di pleuriti si verifica in quei pneumotoraci costituiti in forme avanzate, poi in quelli con forme prevalentemente produttive, mentre la percentuale minima si ha in quei pneumotoraci praticati in occasione di forme a carattere essudativo.

Ciò viene a trovare probabile giustificazione nel fatto che qui si tratta sempre di individui con lesioni estese e che, specialmente quelli con le cosiddette forme in stadio avanzato, presentano condizioni di minorità fisiologica tale che basta un minimo turbamento a determinare l'esplosione della complicazione pleurica.

La frequenza delle pleuriti nel sesso femminile a seconda delle varie forme cliniche consente di constatare che l'incidenza maggiore si osserva nei pneumotoraci praticati in forme in stadio avanzato, mentre per le forme produttive si rileva una percentuale minore che diventa ancora più bassa nelle forme a carattere essudativo.

*Per quanto riguarda l'incidenza delle pleuriti in rapporto alle pressioni endopleuriche che venivano usate durante la condotta del pneumotorace*, al di sopra di ogni distinzione di sesso, di età, di forma clinica, si rileva che non si è registrato mai un costante rapporto che potesse far attribuire alla diversità della pressione endopleurica, alcuna particolare e sistematica influenza.

Si è osservato che su 380 pnt. condotti a pressioni nettamente positive (i dati manometrici oscillavano da + 6 a + 20), solamente 85 erano stati complicati da una pleurite, che su 354 pnt. condotti a pressioni negative la frequenza delle pleuriti ha dato una percentuale del 21,75 % ed infine in quelli condotti a pressioni atmosferiche si è verificato il 24,20 % di pleuriti. In definitiva, come si osserva nella tabella riassuntiva, la frequenza delle pleuriti è maggiore nei pnt. condotti a pressioni atmosferiche, mentre in quelli a pressioni positive o negative si hanno percentuali pressochè uguali, inferiori a quelle che invece si constatano nei pneumotoraci a pressioni atmosferiche.

Tali risultati trovano conferma nelle percentuali dei due sessi. Infatti nel sesso femminile passando dalle pressioni positive a quelle negative ed a quelle atmosferiche, la percentuale delle pleuriti aumenta.

Nel sesso maschile vi è una minima discordanza di circa l'1 % di meno di pleuriti nei pnt. a pressioni negative in confronto a quelli condotti con pressioni positive. Ciò però non consente di poter ritenere responsabile lo stato endopleurico positivo della maggior frequenza, in quanto l'incidenza delle pleuriti in pnt. a pressioni positive risulta sempre inferiore di quella



che si ha sia nei pnt. condotti a pressioni atmosferiche, sia in quelli con pressioni endopleuriche negative e atmosferiche insieme.

Si può quindi negare che lo stato endopleurico positivo possa essere ritenuto fattore di esplosione delle pleuriti. Questi risultati stanno a confermare l'opportunità di praticare il pneumotorace a pressioni positive per ottenere l'elisione o l'allungamento di qualche aderenza o per raggiungere il collasso completo del polmone, perchè le complicazioni di tale tecnica, se abilmente usata, non sono certo superiori a quelle che possono insorgere quando si eseguono pneumotoraci a pressioni basse.

*Concludendo, dall'attuale studio si rileva che:*

- 1) la frequenza delle pleuriti si è determinata nella misura del 22,93 % con maggiore accentuazione nel sesso maschile, dove si è raggiunto il 25,49% in confronto al sesso femminile dove si è osservato semplicemente il 21,11 % per cui la frequenza delle pleuriti nel nostro Istituto risulta molto inferiore a quella denunciata da numerosi autori in base alle statistiche di altri Ospedali e Sanatori;
- 2) la frequenza delle pleuriti è maggiore nel periodo di età che va dai trenta a quaranta anni in ambedue i sessi;
- 3) la frequenza delle pleuriti in rapporto alle varie forme cliniche non presenta particolarità tali da consentire affermazioni in proposito, ad eccezione di una lieve accentuazione nei pnt. praticati in corso di lesioni tbc. in stadio molto avanzato;
- 4) non si osserva una particolare insorgenza delle pleuriti a seconda del lato trattato;
- 5) non si rileva maggiore percentuale di pleuriti nei pnt. condotti a pressioni positive (22,37 %) ed è anche inferiore a quella che si osserva nei pnt. condotti a pressioni atmosferiche (24,20 %), per cui la frequenza delle pleuriti non può essere assolutamente messa in rapporto alle pressioni endopleuriche, in modo particolare a quelle positive;
- 6) la causa delle pleuriti è assai spesso un difetto di tecnica: le statistiche dimostrano la diminuzione delle pleuriti dai primi tempi della terapia pneumotoracica ad oggi mano mano che si è semplificata e perfezionata la tecnica e la semeiotica polmonare.

#### RIASSUNTO.

L'A. prende in esame la pleurite pneumotoracica nei vari aspetti patogenetici e statistici, specie in rapporto alle pressioni endopleuriche. Conclude affermando la nessuna influenza nella patogenesi di tale complicazione dell'ipertensione endopleurica: maggiore importanza ha invece la tecnica del pneumotorace e la natura e lo sviluppo delle alterazioni polmonari.

**Diritti di proprietà riservata** — L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel POLICLINICO o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte.

L'EDITORE.

Roma, 1943 - Stab. Tip. Soc. Editrice It.

C. FRUGONI, dir. — A. Pozzi, resp.